

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 52

Le

Virus de la Fièvre jaune

en 1932

Travail du Laboratoire de Médecine coloniale (Professeur H. BONNIN)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 12 Décembre 1932

PAR

Henri-Yves-Marie GUILLERM

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à PLOUESCAT (Finistère), le 3 août 1907.

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur.....	Président.
		ABADIE, professeur.....	Juges.
		BEAUVIEUX, agrégé.....	
		DELMAS-MARSALET, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

3-6, Place Saint-Christoly

1932

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 52

Le

Virus de la Fièvre jaune

en 1932

Travail du Laboratoire de Médecine coloniale (Professeur H. BONNIN)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 12 Décembre 1932

PAR

Henri-Yves-Marie GUILLERM

ELÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à PLOUESCAT (Finistère), le 3 août 1907.

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur.....	Président.
		ABADIE, professeur.....	Juges.
		BEAUVIEUX, agrégé.....	
		DELMAS-MARSALET, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

3-6, Place Saint-Christoly

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.



PROFESSEURS HONORAIRES :

M. POUSSE, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	GREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie). LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
id.....	DUFOUR.	id.....	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	N.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	AUBERTIN.	id.....	RIVIÈRE.
id.....	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Pâriculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac..	GOLSE.
Accouchements.....	PERY.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			
id.....			
Clinique dentaire.....			

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MES JUGES

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de santé de la Marine
et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LE CHUITON

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BONNIN

*Professeur de Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui nous a fait le grand honneur
de présider notre thèse.

LE
VIRUS DE LA FIÈVRE JAUNE
EN 1932

AVANT-PROPOS

Il est peu de maladies dans la médecine tropicale dont la connaissance soit actuellement plus instable que celle de la fièvre jaune. On brûle aujourd'hui ce que l'on adorait hier encore. Les publications se succèdent et des notions nouvelles apparaissent à chaque instant. Il est utile de s'arrêter de temps à autre pour savoir où en est la question, en un mot pour faire le point. Hindle d'une part et Pettit de l'autre ont fait ce travail en 1929. Mais depuis les connaissances sur ce sujet se sont beaucoup amplifiées. Aussi avons-nous pensé qu'il était déjà temps de marquer une des étapes et, grâce aux publications et documents du Laboratoire de médecine coloniale de la Faculté de médecine de Bordeaux (Prof. Bonnin), de grouper les acquisitions faites sur ce sujet dans différents pays au cours de ces dernières années.

N. B. — Les chiffres qu'on rencontre au cours de cet exposé, intercalés dans le texte, renvoient à la bibliographie.

CHAPITRE PREMIER

LE VIRUS DE LA FIEVRE JAUNE CHEZ LE MOUSTIQUE

HISTORIQUE.

Depuis longtemps déjà les médecins brésiliens avaient remarqué que la fièvre jaune se contractait la nuit. En 1848, Nott insista sur la non-contagiosité de la maladie et sur sa transmission probable par un insecte, et, en 1853, Daniel de Beauperthuis accusa nettement le moustique aux pattes tachetées de jouer un rôle dans la propagation du fléau. Mais c'est Carlos Finlay qui a surtout insisté, en 1881, avec une admirable ténacité, sur le rôle du *Culex mosquito*, théorie qui fut définitivement confirmée par la Commission américaine composée de Walter Reed, Lazear, Agramonte et Carroll.

ESPÈCES DE MOUSTIQUES SUSCEPTIBLES D'HÉBERGER ET DE TRANSMETTRE LE VIRUS.

Jusqu'à ces dernières années, une seule espèce de stégomyie était incriminée au point de vue du transfert du virus amaril à l'espèce humaine et la tâche de la prophylaxie a été limitée longtemps à la lutte contre cette seule espèce : *Aedes ægypti* ou *Stegomyia fasciata*. Mais aujourd'hui de nombreux auteurs ont étendu la liste des moustiques à redouter : tour à tour *Aedes luteocephalus* et *A. apico-annulatus* [1], *A. vittatus*, *A. africanus* et *A. simpsoni* [71], *A. fluviatilis* et *A. tœniorynchus* [33], *A. albopictus* ou *Scu-*

tellaris [107], ont été reconnus aptes à transporter le virus de la fièvre jaune.

Des conclusions d'importance majeure au point de vue prophylactique peuvent être tirées de ces recherches : alors que *Aedes ægypti* ne vit que dans les maisons et dans leur voisinage, plusieurs des espèces précédentes se développent au milieu des bois, dans les trous de rochers, sur le bord des rivières (*A. fluviatilis*), dans les mares auprès du bord de la mer : la prophylaxie devra tenir compte. D'autre part, Dinger et Snijders, en montrant que *A. albopictus* de Balavia est apte à transmettre l'infection amarile de singe à singe, remettent à l'ordre du jour une question angoissante : l'infection possible de l'Asie, qui est restée indemne jusqu'à présent du typhus amaril, quoique possédant des moustiques et des conditions climatiques analogues à celles de l'Afrique et de l'Amérique. D'autres auteurs ont déjà montré qu'il n'y a pas de différence essentielle entre *Aedes ægypti* de ces continents. Hoffman et Brug ont réussi des croisements entre *Aedes* d'Asie et *Aedes* d'Amérique [62] : par conséquent, à s'en tenir aux enseignements classiques de la zoologie, *A. ægypti* de Cuba et celui de Java appartiennent à la même espèce. Dans le même sens, des expériences comparatives faites avec des stégomies de diverses origines par Pettit, Stephanopoulo et Rouband confirment le pouvoir de transmission du virus de la fièvre jaune par les moustiques de régions (Nord Afrique, Indes Néerlandaises) où la maladie n'existe pas à l'état endémique. Ces expériences font surtout ressortir une identité dans le pouvoir infectant des stégomies des différentes régions géographiques. Les moustiques provenant de régions d'endémicité ancienne n'ont pas montré plus d'aptitudes à la transmission que ceux des régions où l'infection amarile ne s'est pas jusqu'ici développée à l'état endémique [69 bis]. En présence de ces constatations, on comprend très bien l'interdiction portée de faire des recherches de laboratoire avec le virus jauneux sur toute l'étendue des

Indes Néerlandaises [102]. Il suffirait en effet de la moindre imprudence pour livrer au fléau une région jusqu'à présent indemne.

TRANSMISSION DU VIRUS PAR LE MOUSTIQUE.

Il y a lieu d'envisager, d'une part, la transmission du virus à l'homme et, d'autre part, la transmission du virus de moustique à moustique.

Les travaux de la Commission américaine et de la Mission Pasteur ont élucidé le premier point : le moustique s'infecte en piquant un jauneux au cours des trois premiers jours de la maladie. Puis, après une période d'au moins douze jours, dite période d'incubation, le moustique devient capable de transmettre la maladie. Cette découverte, d'une importance capitale, a été confirmée par de nombreux auteurs, et les recherches actuelles y ont ajouté peu de choses : c'est ainsi que Hindle a montré que la période d'incubation de la fièvre jaune dans le moustique (*A. ægypti*) peut être de moins de neuf jours à 28° C. ou être indéfiniment prolongée aux basses températures [40 bis]. Il semble que le moustique une fois contaminé peut rester dangereux toute sa vie : une contamination mortelle a été provoquée par la piqûre d'un moustique cent dix-huit jours après son infection [140 bis]. Il en résulte une conclusion importante : il faut redouter les moustiques se trouvant sur des bateaux ou autres moyens de locomotion qui ont séjourné dans des pays d'endémicité amarile, même s'ils ont quitté ces régions depuis trois ou quatre mois.

Les notions relatives à la transmission possible du virus de moustique à moustique sont dues surtout aux travaux de Beaurepaire Aragao : la contamination des moustiques entre eux peut se faire tout d'abord par l'intermédiaire des mâles : ceux-ci se contaminant par simple contact avec les femelles et infectant à leur tour, par contact, les femelles saines [8]. Les déjections de moustiques peuvent également jouer un rôle : De Beaurepaire Aragao et A. Da Costa Lima ont réussi

L'infection des animaux sensibles par injection sous-cutanée ou même par apposition sur leur peau saine et sur leurs conjonctives d'excréments d'*Aedes ægypti* ayant piqué trente-trois jours auparavant un macaque infecté expérimentalement : les fèces, mises au contact de la peau absolument intacte d'un *Macacus rhesus* pendant une demi-heure, déclenchèrent, au bout de six jours, une fièvre jaune typique avec mort le neuvième jour. L'autopsie montra les lésions anatomo-pathologiques habituelles de la fièvre jaune [9]. Quant à la transmission du virus de moustique à moustique par voie héréditaire, elle est douteuse. Marchoux et Simond, en 1906, ont cité un cas d'infection par des piqûres de moustiques provenant d'œufs pondus par des moustiques infectés. C'est le seul cas de ce genre qui soit connu [39]. Et cependant de nombreux auteurs se sont attachés à résoudre la question. Récemment encore, Davis et Shannon, Philip, sont arrivés à des résultats complètement négatifs [33-72]. Quoique les ovaires de moustiques infectés contiennent du virus, puisque leur injection au macaque contamine cet animal, l'inoculation à des singes d'un grand nombre d'œufs pondus par des moustiques infectés ne provoque ni fièvre jaune, ni immunité contre cette infection [34]. Il n'en reste pas moins que les deux premières constatations sont suffisantes pour expliquer la transmission du virus de moustique à moustique; et il en résulterait une remarque intéressante : en dehors de toute épidémie humaine, le virus pourrait se conserver dans les agglomérations de moustiques : cet animal jouerait non seulement le rôle de vecteur, mais encore de réservoir du virus. Cependant, l'an dernier, Frobisher, Davis et Shannon ont repris les expériences de Beaurepaire Aragao en se mettant dans les conditions les meilleures pour arriver à une conclusion : dans une vaste cage, ils placèrent 300 *stegomyia* dont un certain nombre avaient été nourris sur un *Macacus rhesus* atteint de fièvre jaune expérimentale; puis, tous les mois environ, ils ajoutèrent de nouveaux *Aedes ægypti* non infectés. L'expérience

dura six mois : 13 *macacus rhesus* furent successivement, à intervalle à peu près régulier, mis à piquer par les moustiques. Les 6 premiers (trois premiers mois) contractèrent la fièvre jaune; les 7 derniers (trois derniers mois) restèrent indemnes. Ces auteurs pensent que les *Aedes ægypti* infectés au début sont morts et que les stégomies ajoutées ultérieurement n'ont pas contracté d'infection au contact des premiers [36]. En présence de ces résultats contradictoires, on est obligé de se tenir réservé sur la transmission possible du virus de moustique à moustique.

PARTICULARITÉS PRÉSENTÉES PAR LE VIRUS CHEZ LE MOUSTIQUE.

On peut se demander si le virus dans le corps du moustique ne présente pas une évolution, une série de transformations particulières.

Tout d'abord, par analogie, le *stegomyia* semble jouer le même rôle vis-à-vis de la fièvre jaune que le pou par exemple vis-à-vis du typhus exanthématique. Or, cet insecte se contamine en absorbant du sang de malade, et une fois que le germe a pénétré dans son intérieur, vingt-quatre heures après il disparaît, et six jours après on le retrouve chez 45 p. 100 des animaux dans la cavité générale sous forme métacyclique. Le virus jauneux ne subit-il pas une transformation analogue chez le *stegomyia*, la température jouant un rôle essentiel dans l'évolution du virus qui se ferait en moins de 9 jours à 28°C. et qui serait indéfiniment prolongée aux basses températures ?

Ne peut-on pas tirer une conclusion analogue de l'expérience faite par Schuffner [92] : des moustiques virulents, gardés à 16 degrés pendant un certain temps, se montrent incapables d'infecter à nouveau le macaque. Remis à la température de 28 degrés, ils redeviennent virulents après une dizaine de jours. Le froid n'aurait-il pas détruit les formes nouvelles résultant de la transformation du virus dans le corps du moustique, d'où la nécessité d'une nouvelle période

d' « incubation » pour avoir de nouvelles formes transmissibles par piqûre ? Ces formes jeunes de virus proviendraient par évolution du virus ingéré primitivement par le moustique et qui a résisté à l'abaissement de température.

De plus, le virus qui est dans le corps du moustique se comporte d'une façon spéciale vis-à-vis des filtres : Stokes, Bauer et Hudson ont constaté que, alors que le virus chez l'homme ou le singe traverse la bougie Chamberland F, la bougie Berkefeld V et N, le virus contenu dans le corps du moustique ne franchit aucun de ces filtres [89]. Pour qu'il puisse traverser, il faut broyer le moustique avec du sérum de singe dilué dans la moitié de son volume de sérum salé physiologique, ainsi que l'ont montré Sawyer et Frobisher [79 bis]. En revanche, pendant la période dite d'incubation, le virus qui est dans le moustique se comporte encore comme le virus contenu dans le sang de l'homme et du singe [79 bis] : il ne s'est pas encore transformé, du moins en totalité.

De plus, un moustique infecté le reste après avoir ingéré du sang de sujet immunisé, ainsi que l'a montré Hindle, alors que les moustiques qui ingèrent simultanément du sang de sujet immunisé et du virus ne contractent pas l'infection : le virus n'aurait-il pas évolué dans le corps du moustique au point de devenir insensible aux anticorps ?

Quoi qu'il en soit des évolutions possibles du virus dans l'organisme du *stegomyia*, il semble avéré que sa virulence en est exaltée ainsi que l'ont soutenu Davis et Burke et tout récemment Postmus à Amsterdam [70] : cet auteur, après avoir pratiqué 50 passages par le cerveau de la souris (v. plus loin), obtint une souche de virus sans virulence pour le singe ; néanmoins, des *Aedes ægypti*, nourris sur une émulsion de cerveau de souris infecté après le cinquantième passage et, après l'intervalle de temps nécessaire, nourris sur le singe, produisirent une attaque fatale de fièvre jaune, le virus ayant recouvré toute sa virulence par passage à travers le moustique.

CHAPITRE II

LE VIRUS DE LA FIEVRE JAUNE CHEZ L'HOMME

Lorsqu'on étudie les publications récentes sur la fièvre jaune on est frappé du petit nombre, nous ne disons pas du peu d'importance, des travaux effectués sur la fièvre jaune chez l'homme au cours de ces dernières années, les auteurs s'occupant plutôt d'expérimenter sur les animaux sensibles au virus. Aussi, mise à part la découverte si importante de la transmission directe du virus, on s'en tient, pour les grandes lignes, aux notions établies, d'ailleurs magistralement, par la Commission américaine et par la Mission de l'Institut Pasteur.

FACTEURS DE SENSIBILITÉ POUR L'HOMME.

Il est une notion classique qui a été détruite ces dernières années : on pensait que l'immunité vis-à-vis de la fièvre jaune était, en raison directe de la pigmentation de la peau et que les noirs jouissaient d'une immunité naturelle. Or, on a constaté que, dans certaines épidémies, par exemple celle qui sévit en 1927 au Congo belge, les noirs furent aussi cruellement éprouvés que les Européens. Il s'agit non pas d'une immunité de race due à la pigmentation, mais bien d'une immunité acquise par les autochtones, aussi bien blancs que noirs. Au cours de l'épidémie d'Accra, en 1927, on constate, en effet, que parmi les 9 noirs frappés par la fièvre jaune, il n'y en a eu que 2 de la nationalité Ga, qui est

cependant en proportion écrasante dans la région; les 5 autres provenaient d'une autre région de l'Afrique, et la couleur de leur peau n'a pas réussi à les préserver. Cette immunité relative des autochtones survient à la suite d'atteintes légères de fièvre jaune pendant le tout premier âge. Cette notion est d'ailleurs très ancienne : elle a été exprimée pour la première fois par le médecin de la marine Lota, en 1870; et Bérenger Férand rapporte que les habitants de l'intérieur à Cuba et au Mexique envoyaient leurs enfants sur la côte, dans des foyers de typhus amaril, lorsque l'épidémie n'était pas sévère, dans l'espérance de les prévenir pour l'avenir par une atteinte légère ne mettant pas leur vie en danger. L'immunité présentée par les noirs tient donc à une atteinte antérieure, datant en général de l'enfance, immunité sans doute fortifiée et maintenue par de légères atteintes qui ont passé inaperçues. Il en résulte que les gouvernements coloniaux étaient dans l'erreur lorsqu'ils estimaient que seuls les blancs étaient sensibles à la fièvre jaune et dirigeaient les mesures prophylactiques dans ce sens, sans tenir compte des indigènes.

Il est admis depuis longtemps aussi que l'âge joue un rôle important dans la sensibilité au virus amaril : on voit souvent les enfants, quoique frappés par le fléau, échapper à la mort auprès de leurs parents qui succombent; d'où l'expression : « la fièvre jaune fait des orphelins ». Et cependant Cazanove met en doute cette immunité partielle de l'enfance. Il cite une série d'observations qui permettraient de conclure que les enfants européens présentent ordinairement des formes de fièvre jaune semblables à celle des adultes : formes frustes ou bénignes, formes graves, formes mortelles, se trouveraient dans les mêmes proportions chez les adultes et chez les enfants. Les statistiques du Congo Belge, ajoute Cazanove, aboutissent à des conclusions semblables en ce qui concerne les indigènes [15]. Et cependant la plupart des auteurs continuent à admettre l'immunité relative de l'enfance pour le fléau : les cas légers ou tellement frustes qu'ils

passent inaperçus étant la majorité. C'est ainsi qu'au Sénégal où, en 1931, on a observé seulement 3 cas de fièvre jaune, l'enquête épidémiologique a fourni des données intéressantes sur l'endémicité amarile chez l'enfant indigène, puisque l'examen de 17 échantillons envoyés à l'Institut Rockefeller de Lagos a donné 11 résultats positifs et 2 douteux. Donc, dans la région examinée, une dizaine d'enfants ont fait de la fièvre jaune sans qu'on s'en soit aperçu [59]. Ces notions sont importantes au point de vue prophylaxie parce que les cas frustes de l'enfant peuvent être le point de départ d'une redoutable épidémie chez les adultes. Même lorsque l'enfant est atteint d'une forme grave de fièvre jaune, celle-ci se traduit souvent par des phénomènes à prédominance neuropsychique [13] qui rendent le diagnostic difficile; celui-ci ne se fait qu'alors qu'il est trop tard pour prendre des mesures prophylactiques. A côté de l'enfance, qui est relativement épargnée par le fléau, la vieillesse jouit aussi d'une certaine immunité, l'âge moyen de la vie étant le plus sensible au virus amaril.

MODE DE PÉNÉTRATION DU VIRUS.

A côté du mode ordinaire de pénétration du virus dans l'organisme humain, qui est la piqûre du *stegomyia* infecté (v. chapitre précédent), on a constaté, ces dernières années, que le virus peut encore pénétrer par le contact de produits virulents sur la peau [10], et cette notion est particulièrement intéressante, car il est à noter que la plupart des infections de laboratoire qui se produisent dans les régions où le climat ne permet pas au *stegomyia* de vivre se font de cette manière. Il est fort probable que la mort du docteur Stokes est due à une infection de laboratoire contractée de cette façon. D'ailleurs, de nombreux faits sont là pour prouver ce moyen de contamination possible : Beeuwkes applique quelques gouttes de sang virulent sur une partie de la peau de l'abdomen de trois singes, dont celle du premier a été

scarifiée, du second rasée, et celle du troisième laissée intacte : ces trois animaux meurent avec une autopsie typique démontrant que le virus peut passer même à travers la peau intacte [10]. On peut se demander si ces expériences faites sur le singe sont valables pour l'homme, car la peau de celui-ci offre une texture plus serrée et par conséquent plus de résistance au passage du virus. De nombreuses infections de laboratoire permettent de répondre par l'affirmative : Berry et Kitchen donnent la liste des 32 infections de laboratoire connues jusqu'en 1931 [11] : dans 2 cas l'infection fut due à la piqure de moustiques infectés, et dans tous les autres il est fort probable qu'il s'agit d'infections contractées en manipulant du sang ou des tissus infectés. Carnichael Low et Fairley ont publié une observation frappante sur ce sujet [14] : un assistant de laboratoire qui manipulait des singes atteints de fièvre jaune tombe malade et fait une forme atténuée de la maladie. Le 11 juillet, un autre assistant examine du sang du malade et, dix jours plus tard, contracte lui aussi la fièvre jaune. Le 24 juillet, un troisième assistant fait un examen de sang du deuxième malade et, dix jours plus tard, tombe également malade d'une forme suraiguë de fièvre jaune qui l'emporte en quelques jours. Les deux derniers assistants de laboratoire n'avaient jamais aucun contact avec les singes infectés, ni avec les malades, de sorte que l'inoculation de la maladie n'a pu se faire que par manipulation de sang.

ACTION DU VIRUS DE LA FIÈVRE JAUNE CHEZ L'HOMME.

Nous n'insisterons pas sur le tableau symptomatique de la fièvre jaune qui est depuis longtemps classique, nous contentant de dire quelques mots sur deux signes qui ont acquis, au cours de ces dernières années, une grande valeur diagnostique, surtout depuis la Conférence de Dakar : nous voulons dire l'albuminurie et la dissociation du pouls et de la température (signe de Faget). L'albuminurie est de règle dans les

urines et semble constituer un symptôme capital de la maladie : elle apparaît en général du deuxième au troisième jour ; elle est abondante, jusqu'à 24 et 30 grammes, elle a un accroissement rapide, puisqu'en douze heures elle peut passer d'un léger nuage à un demi-volume de tube à essai ; et si des traces d'albumine ne sont pas à retenir, cette augmentation rapide en deux ou trois jours est caractéristique de la fièvre jaune. Il est à noter que des cas de fièvre jaune peuvent se produire sans que l'albumine constitue pendant tout le cours de la maladie un symptôme remarquable. L'albuminurie, si importante pour le diagnostic, n'a aucune valeur pronostique : ce ne sont pas forcément les cas où elle est la plus abondante qui ont le dénouement le plus fâcheux.

Une disproportion trop grande entre le pouls et la température doit également donner l'éveil. On constate, en effet, en lisant les observations et en consultant les tableaux publiés dans *La Conférence africaine de la fièvre jaune à Dakar*, qu'il y a, d'une façon presque constante, une dissociation plus ou moins marquée du pouls et de la température. Au début, le pouls est rapide, en rapport avec la fièvre, puis il se ralentit vers le deuxième, troisième jour en général, battant de 60 à 80 à la minute, alors que la fièvre demeure élevée. Toutefois cette dissociation n'est pas constante.

On peut dire en quelques mots que pyrexie, albuminurie rapide et abondante, dissociation du pouls et de la température, en foyer endémique, doivent faire porter le diagnostic de fièvre jaune et déclencher les mesures prophylactiques nécessaires.

A l'autopsie, on constate que l'action des virus s'est fait surtout sentir sur le foie, les reins et la rate. Les lésions de la rate ont été étudiées par Klotz et Simpson, qui ont constaté surtout une forte réaction endothéliale [44]. Du côté du parenchyme rénal, on trouve des lésions de glomérulo-néphrite : dégénérescence graisseuse des tubes contournés, présence de cylindres calcaires et de concrétions de chaux en sont les principaux éléments. Mais c'est surtout

du côté du foie que l'on trouve les renseignements les plus intéressants : le foie est atteint de dégénérescence graisseuse et nécrotique, et ses lésions sont si caractéristiques qu'à elles seules elles permettent de poser un diagnostic objectif. Penna et Figueiredo ont montré que dans la fièvre jaune les cellules hépatiques se nécrosent, mais ne s'autolysent pas et peuvent être individualisées, ce qui permet de différencier la fièvre jaune de l'atrophie jaune aiguë du foie et de diverses autres intoxications. Les cellules hépatiques nécrosées perdent tout contact avec les autres cellules hépatiques normales (nécrose en foyer). Elles cessent d'être polygonales pour devenir ovalaires; leur protoplasme est très acidophile. La nécrose des cellules hépatiques marche généralement de pair avec la dégénérescence graisseuse. Mais celle-ci, tout importante qu'elle soit n'a pas grande valeur pour le diagnostic de la fièvre jaune. Penna et Figueiredo donnent à ces lésions, qu'ils indiquent comme caractéristiques de la maladie, le nom de « lésions de Councilman », car c'est William Councilman, qui les a le premier décrites avec précision [60]. Aux lésions de Councilman se rattachent les granulations oxychromatiques décrites par Torrès, des noyaux des cellules non nécrosées. Cet auteur a consacré une série d'articles dans les *Comptes rendus de la Société de Biologie* à l'exposé de ses recherches [93 à 101] : il a décrit des amas de granulations tassées, à la partie centrale du noyau des cellules hépatiques dont le protoplasma ne montre aucun signe de nécrose, granulations qui sont particulièrement bien colorées par la méthode de Goodspature (fushine anilée et bleu de Loeffler). Ces granulations ont été vainement cherchées chez 7 malades décédés de fièvre jaune après le troisième jour de la maladie, c'est-à-dire alors que le virus se trouvait encore dans le sang : ne peut-on pas admettre que ces inclusions nucléaires sont liées à la présence du virus dans les tissus ? Cowdry et Kitchen ont confirmé les recherches de Torrès et concluent que la dégénérescence oxychromatique relevée est spécifique de la fièvre jaune. Ces

inclusions nucléaires ont une grande analogie avec celles décrites dans l'herpès et autres infections à virus filtrant, mais ne sont pas identiques. D'ailleurs, elles ne sont pas constantes : Cowdry et Kitchen ont eu la possibilité de colorer des coupes de foie humain, et 10 fois seulement sur 39 ils ont mis en évidence les inclusions de Torrès [20].

Telles sont les principales lésions anatomopathologiques produites chez l'homme par le virus amaril : comme on le voit, elles sont d'importance puisque les granulations de Torrès et, à leur défaut, les lésions de Councilman permettent de porter un diagnostic objectif de fièvre jaune : si ces lésions sont absentes, on peut exclure la fièvre jaune pour tous les buts pratiques du service épidémiologique.

PARTICULARITÉS PRÉSENTÉES PAR LE VIRUS CHEZ L'HOMME.

Dans le corps de l'homme atteint de fièvre jaune le virus ne se trouve dans le sang qu'au début de l'infection, environ pendant trois jours, ainsi que l'a montré la commission américaine. Il semble que le virus soit particulièrement abondant dans le sang au début de la maladie : deux lots de stégomies piquent un jauneux respectivement douze et trente-six heures après le début de la maladie : le premier lot devient un vecteur de virus efficient, l'autre pique le singe sans l'infecter : cependant le sang renfermait du virus lors de la deuxième piqûre, car l'inoculation de 5 cc. de ce liquide prélevé au même moment a transmis la fièvre jaune au singe. Ces résultats obtenus par Gay et Sellards tiennent vraisemblablement à ce que, la teneur du sang en virus ayant diminué la quantité de sang ingéré par un moustique (0,0024 cc. approximativement), renfermait moins qu'une dose mortelle [37]. Le virus va donc en diminuant dans le sang, si bien qu'au bout de trois jours le malade n'est plus infectant pour le moustique quoiqu'il soit toujours porteur de virus. Peut-être, d'ailleurs, ne s'agit-il pas uniquement d'une question de quantité, et que l'apparition d'anticorps dans le sang contribue à donner ces résultats. Après la mort,

le foie, la rate, les reins, ne sont pas infectants, contrairement à ce qui se passe chez le singe, comme nous le verrons plus loin, et Salimbeni, au cours de sa mission au Brésil, a pratiqué impunément des nécropsies de jauneux sans prendre d'autres précautions que de s'enduire les mains de graisse.

RÉACTION DE L'ORGANISME HUMAIN CONTRE LE VIRUS.

La fièvre jaune n'est pas toujours mortelle : l'organisme l'a emporté sur le virus en fabriquant sans doute des anticorps, des immunisines, qui le préserveront à l'avenir d'une nouvelle atteinte après lui avoir donné la victoire. Il est intéressant de savoir combien de temps dure l'immunité ainsi acquise : Bauer et Hudson ont disposé du sérum de quatre individus ayant eu une atteinte antérieure de fièvre jaune très longtemps auparavant : dans 3 cas, le sérum, au bout de quatre, huit et seize ans, s'est montré capable de protéger le singe : 5 cc. de sérum ayant suffi à neutraliser 1.000 doses mortelles de virus [3 bis].

Sawyer a même trouvé de l'immunité chez des sujets ayant eu une attaque de fièvre jaune quarante-cinq et même soixante-dix-huit ans auparavant : il semble donc que l'immunité dure toute la vie, dit cet auteur, et il n'est pas nécessaire pour cela que les sujets soient soumis de temps en temps à la piqure de nouveaux moustiques infectés [76]. Cette affirmation est peut-être un peu osée et va à l'encontre de l'opinion de la plupart des auteurs qui pensent qu'en s'éloignant des foyers de la fièvre jaune pour une période assez longue, on retrouve une sensibilité égale à celle des étrangers. C'est ainsi que les Brésiliens qui séjournaient plusieurs années en Europe contractaient souvent une fièvre jaune grave quand ils revenaient dans leurs foyers. S'ils perdaient l'immunité en s'écartant, comme le dit Marchoux dans son *Traité d'hygiène*, c'est qu'en restant ils la conservaient par des infections répétées.

CHAPITRE III

LE VIRUS DE LA FIEVRE JAUNE CHEZ LE SINGE

La Mission Rockefeller en Afrique occidentale, en trouvant un animal sensible au virus de la fièvre jaune dans le macaque, a fait une découverte d'une importance exceptionnelle [88] : grâce à elle l'expérimentation est devenue possible, et de nombreux chercheurs ont trouvé là un nouveau champ d'étude fertile en résultats les plus intéressants.

DIFFÉRENTS SINGES RECONNUS SENSIBLES AU VIRUS JUSQU'A CE JOUR.

Les auteurs se sont attachés à rechercher quels sont les singes sensibles au virus de la fièvre jaune autres que *Macacus rhesus* et *Macacus sinicus* inoculés par Stokes, Bauer et Hudson. Nelson C. Davis a entrepris récemment toute une série de recherches sur différentes espèces de singes qui a donné des résultats très intéressants; en premier lieu, il a constaté que le virus jauneux peut passer par le *Cebus*, encore appelé « capucin », et être réinoculé avec le sang de ce dernier à un autre *Macacus rhesus*. Dix passages successifs de *Cebus* à *Cebus* ont été possibles avec infection d'un *Macacus rhesus* par le sang du sixième animal. De même, il a été possible de communiquer la fièvre jaune expérimentale au « capucin » par piqûre d'*Aedes ægypti* nourris sur des *Macacus rhesus* infectés et aussi d'infecter des macaques avec des stégomyies ayant sucé le sang de *Cebus* rendus malades. Le

sérum de *Cebus* guéris est capable de protéger le macaque contre une atteinte de fièvre jaune expérimentale [28].

Le même auteur a étudié également l'action du virus sur les singes connus en Angleterre sous le nom de marmoset et au Portugal sous le nom de saguin; voici le résultat de ses recherches : *Callithrix albicollis* et *Leontocebus ursulus* contractent la fièvre jaune expérimentale après piquûre de moustiques infectés, quoiqu'ils ne réagissent que rarement par de la fièvre et que chez ceux qui succombent on ne trouve aucune lésion d'organe bien caractéristique; il a en effet été possible de faire quatre passages successifs sur chacun de ces singes et d'infecter avec le quatrième animal un *Macacus rhesus* par l'intermédiaire de moustiques. Le sérum de *Callithrix albicollis* convalescents de fièvre jaune expérimentale permet dans cinq cas de protéger des *Macacus rhesus* recevant le virus, alors que le sérum de *C. albicollis* normaux s'est montré absolument sans action protectrice [30].

Particulièrement intéressantes sont les recherches de Nelson C. Davis sur un certain nombre de singes de l'Amérique du Sud : le « singe écureuil », *Squirrel Monkey*, a été facile à infecter par inoculation de sang ou par piquûre de moustiques; il contracte une infection mortelle 10 fois sur 15, et les lésions trouvées *post mortem*, en particulier celles de l'organe hépatique, sont identiques aux lésions de la fièvre jaune naturelle de l'homme ou expérimentale du *Macacus rhesus*. Le virus se conserve par passage de singe à singe. Les singes guéris se révèlent immunisés.

De même le *Spider Monkey*, ou *Atelus ater*, a pu être infecté par inoculation de sang ou par piquûre de moustique. Il a été possible de protéger un *Macacus rhesus* contre une atteinte certaine de fièvre jaune expérimentale en lui inoculant en même temps que le virus du sérum d'un *Atelus ater* guéri. Les *Lagothrix logotriche*, ou « singes cotonneux », sont moins sensibles : 3 sur 12 de ces animaux ont seuls réagi à l'inoculation virulente par une élévation de température; l'infection n'a jamais été mortelle. Elle a été réelle cependant, car un

macaque a pu être contaminé par le sang des *Lagothrix*, et le sérum des singes guéris a exercé une action protectrice certaine contre le virus jauneux [29].

D'autres singes du Nouveau Monde : *Alouatta seniculus*, *Callicebus moloch*, *Pithecia monaca*, *Cebus variegatus*, *Aotus trivirgatus*, inoculés avec du sang infecté ou piqués par des stégomies nourries sur des jauneux, présentèrent des symptômes plus ou moins nets de la maladie, mais l'infection expérimentale fut prouvée par inoculation positive de leur sang à des *Macacus rhesus* [27].

Des travaux de Nelson C. Davis, on peut tirer deux conclusions : Tout d'abord, on voit que le virus amaril peut déterminer une simple infection latente et qu'en sériant les espèces de singes on arrive à avoir une gamme des modalités diverses de l'infection depuis l'état réfractaire jusqu'à la sensibilité extrême. Ensuite, on constate qu'il n'y a pas une démarcation aussi tranchée que l'on croyait au début entre singes d'Asie et singes d'Amérique. On croyait que seuls les premiers étaient sensibles au virus de la fièvre jaune.

D'ailleurs, d'autres savants ont également montré que non seulement les singes d'Asie et d'Amérique étaient sensibles au virus jauneux, mais qu'aussi les singes d'Afrique le sont plus ou moins. C'est ainsi que Pettit et Stephanopoulo ont démontré qu'il existe au moins en Afrique mineure une espèce du genre *Macacus*, *Macacus inuus*, ou « magot », sensible au virus; ces auteurs ont eu à leur disposition trois individus de cette espèce : tous les trois ont succombé en quatre à cinq jours, avec lésions de fièvre jaune, à l'injection sous-cutanée, intrahépatique et intratesticulaire du même virus amaril [64]. Dans le même sens, Bauer et Mahaffy ont fait des expériences pour se rendre compte si les singes africains sont sensibles au virus de la fièvre jaune. Elles portent sur les quatre espèces suivantes : *Cercopithecus mona*, *Cercopithecus tantalus*, *Cercocebus torquatus*, *Erythrocebus Patas*, toutes quatre fréquentes au Nigeria. Ces animaux ont été inoculés avec du sang virulent et mis à piquer par des *Aedes ægypti* nourris sur des

macaques infectés. Aucun n'a contracté une maladie caractéristique avec terminaison mortelle; mais chez les trois dernières des quatre espèces mentionnées, du sang prélevé à l'animal en expérience se montra capable de donner la fièvre jaune à un *Macacus rhesus* sain; les moustiques nourris sur ces espèces se montrèrent également virulents [4].

En présence de ces résultats, on peut se demander si les singes africains ne sont pas susceptibles de jouer le rôle de réservoir de virus où puiseraient les moustiques pour déclencher de nouvelles épidémies.

Pettit et d'Aguessy ont étudié la réceptivité du chimpanzé au virus amaril : ils inoculent dans le coelome d'un chimpanzé de 12 kilos 5 cc. d'un mélange de foie virulent et de sang provenant d'un *Macacus rhesus* infecté expérimentalement de fièvre jaune. L'animal ne présente aucun trouble morbide. Mais, vingt-neuf jours après l'inoculation, le sang du chimpanzé protège le macaque contre le virus amaril, alors que la même épreuve, faite avant l'inoculation, avait abouti à la mort par fièvre jaune du macaque. On peut en inférer que le chimpanzé, quoique ne présentant pas de signes objectifs d'infection, est cependant sensible au virus jauneux, puisqu'il fabrique des anticorps susceptibles de neutraliser le virus [66].

ACTION DU VIRUS CHEZ LE SINGE.

Comme on peut s'en rendre compte, nombreux sont les singes qui sont plus ou moins sensibles au virus jauneux, chez certains le virus produisant une infection inapparente et chez d'autres une maladie mortelle. De tous ces singes, le *Macacus rhesus* est le plus sensible et reste le plus utilisé dans les laboratoires, tout d'abord parce que le plus facile à infecter et parce que le virus détermine chez lui une infection voisine de celle qu'il détermine chez l'homme; évidemment, le tableau n'est pas exactement le même, mais il n'est cependant pas déformé au point de devenir méconnaissable. Chez le singe, l'incubation est plus brève (un à deux jours)

que chez l'homme (deux à six jours en moyenne); le tableau clinique diffère évidemment : la séméiologie se réduit aux poussées fébriles, la vultuosité de la face y est rare, l'ictère très atténué, les vomissements noirs font défaut; on trouve, comme chez l'homme, de l'albuminurie, de la cylindrurie, de l'anurie, de l'adynamie et de l'hypothermie terminale. La fièvre jaune est plus courte chez le macaque et la mortalité plus élevée [62]. Mais c'est surtout pour les lésions organiques macro et microscopiques que l'infection du *Rhesus* se rapproche de celle de l'homme : mêmes lésions au niveau de la rate, des reins et du foie, avec cette seule différence que les inclusions intranucléaires de Torres sont plus fréquentes et plus abondantes que chez l'homme.

PARTICULARITÉS PRÉSENTÉES PAR LE VIRUS CHEZ LE SINGE.

On admet actuellement que le virus apparaît dans le sang du macaque peu de temps après l'inoculation, qu'il s'agisse d'inoculation de tissus virulents ou de piqûre de moustiques infectés; le sang, en général, se montre virulent dès le premier jour ou le deuxième, toujours vingt-quatre ou quarante-huit heures avant l'apparition des premiers symptômes cliniques, ainsi que l'ont montré Hudson et Philip [41]. Dans un cas de Kuczinski, le sang du macaque se montra virulent huit minutes après l'inoculation de produits infectés [45]. La maladie commence donc chez le singe par une phase septicémique. La virulence du sang semble atteindre son maximum lors de la première poussée fébrile, et elle persiste jusqu'à la mort en cas d'issue fatale, ou durant toute la période fébrile, et même un jour après en cas de guérison [41], contrairement à ce qui se passe pour l'homme, chez qui le sang n'est virulent qu'au début de la maladie, pendant trois jours environ. Il est assez curieux de remarquer que, lorsqu'on prélève du sang à un macaque le dernier jour de l'infection, si l'on en inocule une faible quantité à des animaux sains

on leur transmet une maladie mortelle, tandis qu'en en inoculant une grande quantité on provoque une infection bénigne [41]; ce résultat, qui paraît paradoxal, s'explique sans doute par l'abondance des anticorps dans le sang, ceux-ci l'emportant en valeur sur le virus.

Un autre caractère du virus contenu dans le sang du macaque infecté expérimentalement est son degré de concentration extrême, puisque la dilution du sang à 1 p. 1.000.000 infecte 18 macaques sur 18 et celle à 1 p. 1.000.000.000 3 sur 6 [2].

Le foie, le rein, la rate, renferment du virus à une date qui ne peut être précisée. Contrairement à ce qui se produit chez l'homme, ces organes sont encore fortement virulents au moment de la mort. D'après Hindle 1 gramme de parenchyme hépatique rénal ou splénique contient de 1.000 à 100.000 doses mortelles pour le singe, alors que 1 gramme de sang n'en renfermerait que 1.000 à 10.000 [39].

La virulence de l'agent de la fièvre jaune n'est pas la même pour l'homme et pour le singe : le sang des hommes atteints de fièvre jaune bénigne infecte souvent plus facilement le macaque que la même humeur prélevée au cours d'une infection mortelle [62]. On pourrait cependant en donner l'explication suivante, qui ne fait pas intervenir la virulence du virus : dans les cas graves, le virus est fixé dans le foie, dont il lèse les cellules, et la teneur du sang en virus serait faible; ce serait le contraire qui se produirait dans les cas bénins.

Le passage à travers le singe ne diminue pas la virulence, au contraire [10] : on constate que la période d'incubation est plus courte de singe à singe que de l'homme au singe; et cette exaltation de virulence explique la gravité des infections contractées au laboratoire.

Le sérum des singes mourant du quatrième au sixième jour après l'inoculation de la fièvre jaune ne possède aucune propriété préventive; c'est à partir du septième jour que cette propriété prend naissance et se développe. Le sérum des singes chez lesquels la période d'incubation a été longue est dépourvu de pouvoir protecteur [2].

Lemos Monteiro et Andrew Watson Sellards ont recherché au cours de ces derniers temps les germes contenus dans le sang des *Macacus rhesus* infectés avec le virus amaril. Le premier a isolé un corynbacterium : le *Corynbacterium R44s*; le second un tréponème spécial : le *Treponema xanthogenes*. Nous verrons plus loin, à propos de la nature du virus de la fièvre jaune, le détail de ces recherches et le rapport de ces microorganismes avec le virus jaunes.

CHAPITRE IV

LE VIRUS DE LA FIEVRE JAUNE CHEZ LA SOURIS BLANCHE

En établissant que *Macacus rhesus* est réceptif pour le virus amaril Stokes, Bauer et Hudson ont mis les expérimentateurs en mesure d'étudier fructueusement la fièvre jaune. Mais le prix des macaques, leur fragilité et leur manque de résistance au climat européen sont un obstacle à l'étude expérimentale du typhus amaril. Max Theiler a tenté l'infection d'animaux considérés comme réfractaires au virus de la fièvre jaune par inoculation dans les centres nerveux. Ses essais sur la souris blanche ont été couronnés de succès. Les souris adultes recevant dans le cerveau le virus tombent malades dans la majorité des cas et meurent. La transmission d'animal à animal est possible de manière pour ainsi dire indéfinie. On ne peut que souligner l'importance de cette découverte, qui a permis une expérimentation plus facile et qui se montre fertile en résultats les plus intéressants. En effet, de nombreux chercheurs se sont lancés dans la voie ouverte par Theiler, ont confirmé ses recherches et les ont poussées plus avant; parmi eux, citons les noms de Dinger, Kitchen, Laigret, Lloyd, Sawyer et Sellards, qui ont abouti à des résultats remarquables.

PARTICULARITÉS PRÉSENTÉES PAR LE VIRUS JAUNEUX CHEZ LA SOURIS BLANCHE.

Chez la souris blanche, le virus se comporte en virus neurotrope. L'inoculation intracérébrale provoque en général une maladie mortelle (dans 100 p. 100 des cas, d'après les

recherches de Dinger [106]. Par inoculation sous la peau, dans le derme, les muscles ou le péritoine, l'infection de la souris est extrêmement rare. Cependant, les jeunes souris âgées de moins de deux semaines sont souvent sensibles au virus injecté par ces voies [93]. D'ailleurs, Sawyer et Lloyd ont réussi à rendre pathogène pour la souris adulte l'injection de virus dans le péritoine, en inoculant immédiatement avant dans le cerveau des animaux une petite quantité d'une solution à 2 p. 100 d'amidon de blé ou de maïs. La mort survient comme après inoculation cérébrale du virus, la période d'incubation étant seulement prolongée d'un jour [78].

Quelle que soit la voie par laquelle on a réussi à infecter la souris, le virus hautement neurotrope se retrouve dans le cerveau, la moelle, les nerfs. Il est absent ou seulement en quantité infime dans le foie, la rate, les reins, le testicule [93].

Après la mort, qui est précédée de vingt-quatre heures par la paralysie des membres postérieurs, on trouve des lésions très marquées dans le cerveau rappelant celles de l'encéphalite léthargique. Il y a aussi dans les cellules des ganglions des inclusions nucléaires analogues à celles décrites par Torres [93].

Le sérum d'homme ayant eu la fièvre jaune ou de singe immunisé, ajouté *in vitro* au virus jauneux, rend celui-ci incapable de contaminer la souris. Le cerveau des souris infectées demeure virulent après séjour de cent soixante jours à la glacière à — 8 degrés. Placé en glycérine à 50 p. 100 à la température de 2 à 4 degrés, le pouvoir infectant a été reconnu au cinquante-huitième jour; il avait disparu au bout de cent jours [93].

Ainsi qu'on vient de le voir, le virus se comporte chez la souris blanche en virus neurotrope. Chose plus curieuse encore, après un certain nombre de passages par cet animal, le virus se transforme et devient uniquement neurotrope : au cours de ses expériences sur la souris, Theiler eut l'idée d'inoculer au macaque le cerveau des souris tuées par

le virus amaril, et il constata qu'après un certain nombre de passages successifs sur souris le virus de la fièvre jaune perdait sa virulence pour les macaques sensibles; après le troisième passage, un *Macacus rhesus* contracta une maladie mortelle en cinq jours. Un autre macaque inoculé avec le virus du quarante-deuxième passage était encore vivant le quarante-huitième jour et mourut ensuite d'une maladie intercurrente [93]. Sellards a confirmé et complété les recherches de Theiler dans ce sens : il a constaté qu'une race de virus jaunes maintenue par des passages répétés de cerveau à cerveau dans la souris jusqu'à ce qu'elle n'infecte plus le singe par les voies ordinaires d'injection, est susceptible, lorsqu'elle est inoculée par voie intracérébrale, de provoquer chez le macaque une encéphalite fatale, sans aucune modification caractéristique du foie. Le sang de macaque ainsi infecté fut sans action sur le singe dans deux expériences, l'une par inoculation directe et l'autre par l'intermédiaire de moustiques. Des inoculations directes de cerveau à cerveau à travers une série de quatre singes ne réussirent pas à rendre sa virulence à la race, qui toujours ne produisit pas d'infection quand elle était inoculée par voie intrapéritonéale chez le singe [83]. Comme contre-épreuve, Sellards a inoculé deux singes par voie cérébrale avec du sang virulent : ces singes moururent de fièvre jaune typique avec nécrose du foie et sans signes d'encéphalite [83]. On est bien obligé d'admettre que le virus de la fièvre jaune a été profondément modifié par son passage à travers le cerveau de la souris, au point de provoquer des réactions pathologiques totalement différentes suivant qu'on l'essaie avant ou après son passage par le cerveau de cet animal.

Nous avons cependant vu dans le chapitre premier que Postmus, à Amsterdam, avait réussi à rendre au virus sa virulence pour le singe par passage par le moustique. Et Stephanopoulo vient de publier l'observation suivante, montrant que le virus murin peut récupérer sa virulence pour le singe, dans certaines conditions tout au moins : un

Macacus rhesus reçoit par voie intracérébrale 1 cc. d'une émulsion virulente de cerveau de souris au 16^e passage; ce singe présente, au cinquième jour après l'inoculation, des symptômes paralytiques. Il est sacrifié le septième jour, dans le coma. A l'autopsie, on trouve un foie chamois typique et dans l'estomac du vomito negro. L'examen histologique montre une dégénérescence graisseuse presque totale de l'organe hépatique; des lésions de néphrite. Le cerveau et la moelle épinière sont virulents pour la souris, et l'inoculation du foie par voie sous-cutanée au *Macacus rhesus* provoque au douzième jour la mort par fièvre jaune typique [91].

CONCLUSIONS PRATIQUES TIRÉES DES RECHERCHES SUR LE VIRUS
DE LA FIÈVRE JAUNE CHEZ LA SOURIS.

Tout d'abord, la souris peut être utilisée pour savoir si dans une localité donnée il y a eu l'année précédente une épidémie de fièvre jaune, en se basant sur le principe suivant : le sérum d'individus ayant eu la fièvre jaune ajouté *in vitro* au virus jauneux rend celui-ci incapable de contaminer la souris. Pour cela, on peut employer la voie intracérébrale, ou, encore mieux (parce que plus facile), la méthode préconisée par Sawyer et Lloyd : inoculation intrapéritonéale de virus après injection préalable dans le cerveau d'une solution d'amidon de blé ou de maïs.

Ces recherches ont encore une autre application pratique : la préparation d'un vaccin contre la fièvre jaune. Les auteurs sont partis de la conception suivante : le virus, après un certain nombre de passages par le cerveau de la souris, n'est plus nocif pour le singe quand on l'injecte par les voies habituelles (peau par exemple, qui est la voie d'entrée du virus chez l'homme). Est-ce que ce virus ainsi transformé et injecté sous la peau de l'homme est inoffensif pour ce dernier, et provoque-t-il l'apparition d'anticorps capable de le protéger contre une attaque ultérieure du virus habituel de la

fièvre jaune ? Sawyer, Kitchen et Lloyd emploient la technique suivante : injection simultanée de virus jauneux, atténué par au moins 100 passages à travers le cerveau de la souris, et de sérum d'homme immunisé par une récente attaque de fièvre jaune. 10 personnes ont été inoculées avec ce vaccin : aucune des 10 n'a présenté de symptômes morbides, mais chez toutes on a constaté l'existence d'anticorps susceptibles de protéger la souris et même le singe pour 7 d'entre eux [80]. Sellards et Laigret ont fait encore mieux, semble-t-il : ils prennent des cerveaux de souris infectées après 124 passages; ces cerveaux, il les émulsionnent dans du sérum physiologique stérilisé contenant 10 p. 100 de sérum de lapin, 4 à 5 cc. étant employés pour chaque cerveau de souris. Cette émulsion, correspondant à une dilution de 1 p. 100, a été centrifugée pendant trois ou quatre minutes, et le liquide surnageant a été employé en diverses dilutions. Une goutte de la dilution à 1 p. 100.000 a toujours été fatale pour la souris en inoculation intracérébrale. 1 cc. de la dilution à 1 p. 10.000 ou même 1 p. 1.000 inoculé sous la peau ne produit aucune réaction chez 3 hommes, et, de plus, ces individus se trouvèrent présenter des anticorps dans le sang. L'inoculation de 1 cc. de la dilution à 1 p. 100 fut suivie d'une légère poussée de température vers le sixième et septième jour, accompagnée de bradycardie et de trace d'albumine dans les urines. Ces symptômes furent si légers que les patients ne ressentirent aucun malaise. Après inoculation avec des dilutions à 1 p. 10.000 ou 1 p. 1.000, des doses plus fortes purent être données, sans produire aucun trouble, quoique dans un cas l'équivalent d'un demi-cerveau de souris eût été injecté. Les anticorps apparaissent dans le sang du septième au trente-quatrième jour après la vaccination, et probablement persistent pendant de longues périodes. A noter que des essais pour vacciner des patients avec du virus de souris tuées par le chloroforme ont toujours donné des résultats négatifs [87]. L'avantage que présente la vaccina-

tion de Sellards et Laigret sur celle préconisée par Sawyer, Kitchen et Lloyd est de ne pas nécessiter l'emploi de sérum de sujets relevant d'une atteinte de fièvre jaune, chose que l'on ne peut avoir toujours quand on veut sous la main. Quant à ce que valent ces vaccins au point de vue pratique, l'avenir seul le dira : il semble cependant que l'on puisse fonder sur eux les plus légitimes espérances.

CHAPITRE V

LE VIRUS DE LA FIEVRE JAUNE CHEZ LE COBAYE, LA PUNAISE ET QUELQUES ANIMAUX DOMESTIQUES

LE VIRUS CHEZ LE COBAYE.

Kuckzinski et Hohenadel ont trouvé un autre animal sensible au virus de la fièvre jaune et chez qui ce dernier se comporte d'une façon tout à fait particulière : il s'agit du cobaye. Ces auteurs ont constaté que cet animal était surtout sensible à l'infection quand on l'intoxiquait préalablement avec de la phlorhizine : l'inoculation journalière pendant quatre à sept jours dans le péritoine de 2 cc. d'une solution saturée de phloridzine, suivie d'une inoculation de sang infecté, étant la méthode la plus certaine de produire l'infection. Fréquemment celle-ci est fatale, et l'animal présente de la dégénérescence graisseuse du foie, mais sans nécrose, ces lésions du foie étant dues à l'intoxication par la phloridzine plutôt qu'à l'action du virus. De nombreuses ulcérations gastriques sont souvent visibles, et parfois on trouve du sang noirâtre dans l'estomac. Quelques-uns des animaux présentent de la fièvre, et plusieurs d'entre eux meurent de l'infection après des intervalles variant entre quatre et vingt-six jours, après avoir été inoculés. Le virus est transmissible de cobaye à cobaye [47]. Kuczinski a trouvé chez quelques-uns de ces animaux des lésions de péritonite : l'exsudat péritonéal contenait fréquemment le *Bacterium enteridis* de Gartner, parfois mélangé à d'autres micro-organismes, car il semble

que la fièvre jaune chez le cobaye favorise le développement d'infections secondaires qui expliquent les lésions de nécrose extensive que l'on rencontre sur la paroi stomacale, lésions qui sont tout à fait distinctes de celles produites par la fièvre jaune, mais qui ressemblent aux lésions qui ont été parfois décrites dans certains cas de paratyphoïde humaine [46].

Les travaux de Kuczinski et Hohenadel sur la réceptivité du cobaye au virus fièvre jauneux ont été confirmés par Dinger, Schuffner et Snijders. Ces derniers auteurs ont constaté qu'après le deuxième passage de cobaye à cobaye le virus est transformé au point qu'il devient inapte à infecter le singe : toutes les expériences faites par eux pour infecter le singe avec un tel virus ont donné des résultats négatifs : ils n'ont pas pu obtenir de récupération, de virulence par passage à travers *Aedes ægypti* [407].

LE VIRUS DE LA FIÈVRE JAUNE CHEZ LA PUNAISE.

G. Lemos Monteiro a étudié la transmission possible de la fièvre jaune par l'intermédiaire de *Cimex lectularius*. Il les a nourris sur des *Macacus rhesus* en période fébrile d'une fièvre jaune expérimentale. Ces punaises ont été recueillies, et du deuxième au douzième jour leurs excréments ont été inoculés chaque jour sous la peau de macaques. Ceux-ci ont tous contracté la fièvre jaune avec symptômes cliniques caractéristiques et lésions évidentes constatées *post mortem* [55]. Il résulte de ces recherches que les punaises sont à redouter en période d'épidémié amarile : déposant sur la peau des individus qu'elles piquent leurs excréments, si ceux-ci sont contaminés le virus est capable de pénétrer à travers les éraillures cutanées ou les lésions de grattage.

LE VIRUS DE LA FIÈVRE JAUNE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT.

Monteiro s'est attaché également à rechercher la survivance du virus de la fièvre jaune chez certains animaux domestiques : il se demandait si certains animaux agissant

comme porteurs de germes n'étaient pas susceptibles de prolonger la durée des épidémies. Il a consacré à cet intéressant problème une série d'expériences parfaitement conduites, et voici les conclusions auxquelles il a pu aboutir : le virus de la fièvre jaune inoculé au chien semble survivre dans son organisme un certain nombre de jours : réinoculé au *Macacus rhesus*, ce virus est capable de déterminer à nouveau une réaction fébrile et une immunité de tout point semblable à celle que provoque la primo-inoculation. Chez le chat, l'inoculation du virus peut déterminer au bout de quelques jours une réaction fébrile et d'autres symptômes susceptibles de faire supposer la réalité de l'infection. En effet, lorsque au bout de douze jours on inocule à un macaque le sang de ce chat, on obtient une fièvre jaune caractéristique inoculable à d'autres macaques avec le même résultat. Si cette inoculation ne se fait qu'au vingtième jour, le sang confère une immunité qui permet au singe de supporter impunément une nouvelle inoculation de virus amaril [56]. Ces recherches permettent de supposer que les animaux domestiques peuvent jouer un certain rôle comme réservoir de virus au cours des épidémies de fièvre jaune.

CHAPITRE VI

NATURE ET PROPRIETES DU VIRUS DE LA FIEVRE JAUNE

Après les travaux de Pasteur, les microbiologistes se sont mis à la recherche du microbe de la fièvre jaune. Nous ne citerons que pour mémoire les travaux de Freire (1881), Lacerda (1888), Finlay et Delgado (1888), Le Dantec (1889), Sternberg (1890), Havelburg (1897), Sanarelli (1897), qui ont décrit chacun un germe, protozoaire, bactérie ou champignon, à qui ils ont attribué la fièvre jaune.

La pathogénie de cette maladie a été enfin élucidée d'une façon admirable par la commission américaine que le gouvernement des Etats-Unis avait envoyée à Cuba, en 1901, pour y étudier les causes de l'endémicité amarile. Ces savants remarquèrent que lorsqu'on étudie au point de vue microscopique le sang amaril virulent, c'est-à-dire dans les trois premiers jours de la maladie, tous les procédés connus de recherche des parasites dans le sang donnent des résultats négatifs : cela leur fit supposer que l'agent spécifique de la fièvre jaune rentrait peut-être dans la catégorie des virus invisibles. Avec la plus grande méthode, ils démontrèrent que le sérum de jaunes est virulent durant les trois premiers jours de la maladie; que cette virulence n'est pas due à une toxalbumine, mais bien à un virus; que ce virus est invisible et passe à travers les filtres. Nous n'entrerons pas dans le détail de ces recherches anciennes, qui eurent pour résultat de fonder la théorie de l'ultra-virus. Elle régna pour ainsi dire sans conteste jusqu'en 1918, époque où Noguchi lui subs-

titua la théorie spirochétienne : cet auteur isola du sang ou des organes de sujets présumés jaunes un spirochète, *Leptospira icteroïdes*, qu'il crut être l'agent de la maladie.

Mais toutes les recherches effectuées depuis 1927 concordent pour établir que ce *Leptospira icteroïdes* ne joue aucun rôle dans la pathogénie de la fièvre jaune : ce germe étant identique au *Leptospira icterohemorrhagiae*. La théorie de l'ultra-virus éclipsée pendant quelques temps est revenue à l'ordre du jour et a rallié la totalité des biologistes.

Cependant, dans un ouvrage qu'il a publié (*L'agent de la fièvre jaune. Sa nature et son action*) et dans plusieurs articles où il défend sa doctrine, Kuczinski soutient avoir découvert le virus de la fièvre jaune sous la forme de cocci et de bâtonnets; il l'a baptisé *Bacillus hepatodistrophicans*. Kuczinski utilise pour ses recherches un milieu spécial extrêmement complexe où tous les acides aminés sont représentés : il ensemence son milieu de préférence avec des morceaux de muscle cardiaque prélevé chez un singe infecté, tué quelques heures après la première poussée de température. Après un intervalle de six à vingt jours à 36° les cultures apparaissent. Il les transplante toutes les deux ou trois semaines de milieu en milieu [45]. Ces cultures inoculées à des singes produisent tantôt une fièvre jaune typique, mais plus souvent une fièvre jaune à évolution chronique avec une longue période d'incubation (trente-trois jours dans un cas [47]) et quelquefois une ou plusieurs rechutes, le tout pouvant d'ailleurs se terminer par la mort.

Kuczinski s'est attaché à démontrer que si les cultures qu'il obtient sont virulentes, cela ne tient pas à la présence d'un virus invisible, vivant concurremment avec *B. hepatodistrophicans*. Le virus invisible ne pourrait persister, dit-il, dans ses milieux de culture plus de cinq jours, alors que l'on obtient des infections typiques chez le singe par inoculation de culture du 17^e passage, après qu'il s'est écoulé treize mois et demi depuis l'isolement de la culture originelle [45]. L'auteur a même obtenu une fièvre jaune avec mort rapide

chez le singe par inoculation d'une vieille culture non transplantée depuis cent vingt-sept jours [48]. En outre, les cultures qui ne contiennent pas de *B. hepatodistrophicans*, lorsqu'on les inocule au singe, donnent toujours des résultats négatifs, chose qui est évidemment contre la possibilité de la persistance d'un virus invisible [45].

D'autre part, ajoute Kuczinski, il s'agit vraiment d'un développement cultural du virus et non de sa simple persistance dans les milieux de culture, puisque les premières cultures peuvent donner un résultat négatif, alors que les cultures obtenues de celle-ci par transplantation dans des milieux neufs peuvent donner des résultats positifs [45].

L'auteur a également réussi à infecter des moustiques en les nourrissant sur des cultures du bacille à condition de ne leur donner que de petites doses, car les fortes doses leur sont fatales. Les moustiques ainsi infectés produisent une fièvre jaune typique quand on les nourrit sur des *Macacus rhesus*. On retrouve d'ailleurs dans le corps du moustique des cocci et des bâtonnets absolument semblables à ceux que l'on trouve dans les milieux de culture [45]. Pour toutes ces raisons, il ne fait aucun doute pour Kuczinski que *B. hepatodistrophicans* soit l'agent de la fièvre jaune. Etant donnée cependant l'allure particulière que prend le plus souvent la maladie chez le singe infecté avec ce germe, il émet l'idée qu'il peut exister deux fièvres jaunes : l'une produite par la forme culturale, visible, et l'autre produite par un virus invisible [47]. *B. hepatodistrophicans* ne serait qu'une forme d'évolution rappelant sans doute les rapports qu'il y a entre le bacille de Koch et l'ultra-virus tuberculeux. L'ultra-virus jauneux produit la fièvre jaune typique ou amène le développement de l'immunité, tandis que la forme visible est moins pathogène; quoiqu'elle puisse cependant produire parfois une fièvre jaune typique elle donne lieu en général à des formes à tendance chronique et amenant rarement la mort de l'animal.

Cependant, la théorie de Kuczinski a été combattue en par-

ticulier par Costa Cruz : cet auteur a réussi à cultiver *B. hepatodistrophicans* sur les milieux spéciaux recommandés par Kuczinski. Mais il a trouvé que ce germe est tout à fait inoffensif pour la souris, le cobaye, le lapin et *Macacus rhesus*. Les suspensions du bacille sont agglutinées aussi bien par le sérum d'homme normal que par le sérum de jaunes. Les macaques inoculés n'ont présenté aucune réaction, et lorsque quelque temps après, on les a réinoculés avec du virus jaunes ils sont morts de fièvre jaune typique [49].

Dinger et Schuffner sont arrivés à des conclusions analogues à la suite d'une série d'expériences faites sur *B. hepatodistrophicans* : ils ont même constaté qu'en contaminant les tubes contenant le milieu de Kuczinski, soit en soufflant dedans, soit en les exposant à l'air, on y trouve des bacilles qu'il est impossible de distinguer du *B. hepatodistrophicans*. Des singes inoculés avec ces cultures et aussi avec des cultures reçues du Professeur Kuczinski n'ont montré aucun signe d'infection de fièvre jaune ni aucune immunité [408].

Devant des résultats aussi contradictoires, il est permis de rester sceptique et de penser que le rôle du *B. hepatodistrophicans* dans la fièvre jaune n'est pas encore démontré.

Certains auteurs n'ont pas renoncé définitivement à la théorie spirochétienne dans la fièvre jaune. Sellards a donné un regain d'actualité à la question. En effet, en gardant à 37 degrés le sang de *Macacus rhesus* infectés de fièvre jaune, il a obtenu dans un certain nombre de cas des tréponèmes. Expérimentant d'abord sur 22 singes normaux, il a constaté qu'un seul avait des spirochètes dans son sang, et ces spirochètes n'ont infecté ni le singe, ni le cobaye, mais, à forte dose, ont déterminé une intoxication aiguë chez ce dernier. En revanche, sur 26 macaques jaunes, 9 ont présenté dans les mêmes conditions des spirochètes assez variables de forme et de virulence. Quelques-uns de ces spirochètes inoculés en grand nombre aux singes les tuent rapidement avec ictere, hémorragie gastrique et foie gras; de petites doses répétées amènent aussi la mort : la nécrose du foie n'atteint pas ce-

pendant au même degré que dans la fièvre jaune. Cinq singes immunisés avec des cultures de spirochètes se sont montrés partiellement ou totalement immunisés contre l'infection amarilè. Sauf dans 2 cas, les souches isolées du singe jauneux sont différentes morphologiquement et biologiquement du spirochète isolé du singe normal. En conséquence, Sellards propose le nom de *Tréponema xanthogènes* pour ce spirochète et il conclut que la question du tréponème dans l'étiologie de la fièvre jaune a besoin d'être révisée [82].

Pour terminer, nous dirons un mot sur le *Corynbacterium R 44 s* isolé par Monteiro en étudiant les germes bactériens trouvés dans les urines et les fèces de sujets atteints de typhus amaril. Ce germe possède *in vitro* une action lytique sur les hématies humaines et, chose curieuse, il se laisse agglutiner au taux de $\frac{1}{160}$ par le sérum de jauneux, tandis que le sérum de sujets sains est sur lui d'action nulle. Monteiro pense que ce germe est un microbe de sortie important à connaître : c'est sans doute lui qui, par son action hémolytique, produit l'ictère de la deuxième phase de la maladie. De plus, il permet le sérodiagnostic de la fièvre jaune, comme le *Proteus X 19* permet celui du typhus exanthématique [57]. Quoique l'auteur ne prétende pas que ce germe soit l'agent de la fièvre jaune, nous avons jugé bon d'en dire un mot ici à titre documentaire.

En résumé, la conclusion que l'on peut tirer de cette énumération est que jusqu'à nouvel ordre on peut considérer l'agent de la fièvre jaune comme un virus invisible et sur lequel nous savons peu de choses en dehors de son action sur les sujets sensibles. Sorti de là, voici à quoi se réduisent nos connaissances : l'ultra-virus jauneux est très labile, puisque la Commission américaine a montré que la température de plus 55° C., maintenue pendant dix minutes, le détruit et que, conservé à la température de 24 à 30° C., le sérum de jauneux, en tube bouché au coton perd sa virulence en quarante-huit heures. Pour conserver le virus dans le sang, voici quelle est la technique préconisée par Sawyer, Lloyd et

Kitchen : prélever du sang sur un singe inoculé de fièvre jaune dès que la température rectale atteint plus de 40° C. (prendre la température deux fois par jour); congeler le sang; le dessécher à l'état congelé dans le vide; déposer le sang desséché dans des tubes scellés et le conserver à la glacière. Dans ces conditions, la virulence persiste au delà de cent cinquante-quatre jours [77]. La conservation du virus murin est plus facile puisqu'il suffit de placer les cerveaux de souris infectées à la glacière à — 8° C. pour que la virulence persiste pendant cent soixante jours; si on les place dans de la glycérine à 50 p. 100 à la température de 2 à 4° C., le pouvoir infectant existe encore au cinquante-huitième jour [93]. A un autre point de vue, nous devons à la mission Pasteur (Marchoux, Salimbeni et Simond) une notion précise et importante : dans le sérum de jaunes, le virus traverse la bougie Chamberland F sans dilution, mais dans cette même condition le filtre B l'arrête; cette notion a été confirmée par Stokes, Bauer et Hudson : le virus en suspension dans le sang du singe traverse les bougies Berkefeld V et N ainsi que le filtre en amiante Seitz; il ne passe pas à travers la bougie Berkefeld W, même avec une pression de 400 à 700 millimètres [89]. Pour ce qui est des propriétés filtrantes du virus chez le moustique, nous avons vu au cours du chapitre premier à quoi il fallait s'en tenir.

Le virus de la fièvre jaune africaine est-il le même que le virus de la fièvre jaune américaine ?

L'étiologie et la symptomatologie sont un premier argument qui fait incliner dans le sens de l'unicité du virus ainsi que les études histopathologiques, anciennes de Councilman (1890), récentes de Klotz et Belt, qui ont montré que les lésions sont les mêmes en Afrique et en Amérique, à part quelques détails, comme des lésions du rein plus marquées dans la fièvre jaune africaine que dans la fièvre jaune américaine [44 bis]. Theiler et Sellards, pour démontrer l'unicité

de virus, ont employé la technique suivante : ils maintiennent en contact du virus amaril africain et du sérum provenant de convalescents de fièvre jaune américaine : le mélange virus + sérum de convalescent est inoculé à des macaques, et ceux-ci survivent dans presque tous les cas [94]. Un autre genre de preuve est fourni par N. C. Davis en essayant de réinoculer sans résultat des singes guéris de fièvre jaune brésilienne avec du virus africain [26]. Cependant, Sawyer, Kitchen et Frobisher, tout en admettant qu'il n'y a pas de dualité entre la fièvre jaune américaine et la fièvre jaune africaine, pensent que la première est moins virulente que la seconde; en effet, sur 20 macaques inoculés avec le virus américain, 2 seulement sont morts, tandis que, sur 24 macaques inoculés avec le virus africain, 23 sont morts. De même, 11 singes immunisés contre le virus américain ont survécu à l'inoculation d'un virus africain, mais 10 d'entre eux ont présenté de la température, tandis que, de 8 singes immunisés contre le virus africain, aucun n'a fait de réaction fébrile quand on leur a inoculé du virus brésilien [79].

Y a-t-il une relation entre le virus de la fièvre jaune et le virus de la dengue ?

A première vue, il existe pas mal de rapports entre la fièvre jaune et la dengue : tout d'abord, le *stegomyia* est dans les deux cas le vecteur de l'agent causal de la maladie; dans les deux cas aussi il s'agit d'un virus inconnu. D'autre part, les cas de dengue bien caractérisés, dont l'éruption pathognomonique n'apparaît qu'au quatrième et cinquième jour, présentent dès le début de leur évolution une symptomatologie qui rappelle celle de la fièvre jaune : la rachialgie violente, le facies vultueux, la présence parfois d'un léger nuage d'albumine dans les urines, rapprochent les deux maladies. Et, en comparant les dates des épidémies de dengue et des épidémies de fièvre jaune, on constate qu'elles coïncident.

Cependant, en général, l'épidémie de dengue précède celle de fièvre jaune, quelquefois même d'une année; et s'il existe quelques ressemblances entre les deux maladies les différences sont bien plus marquées : l'éruption qui apparaît au cours de la dengue suffit pour établir une démarcation, car elle ne ressemble pas à l'ictère de la fièvre jaune. Nous n'insisterons pas non plus sur d'autres divergences, comme l'abondance des signes digestifs rencontrés dans la fièvre jaune par rapport à ceux présentés par les sujets atteints de la dengue. En outre, le virus de la dengue persiste dans le sang, non pas durant trois jours comme le virus jauneux, mais durant toute la période fébrile [42]. Le sérum de convalescents de fièvre jaune n'exerce *in vivo* ni *in vitro* aucune action sur le virus de la dengue [90-92]; pas plus qu'une atteinte antérieure de fièvre jaune m'immunise contre la dengue, et, pour le prouver, nous nous contenterons de citer le cas de Dinger : cet auteur s'est fait piquer par un moustique nourri sur des sujets atteints de dengue; il avait souffert l'année précédente d'une légère attaque de fièvre jaune et, un mois avant cette expérience, son sang protégeait *Macacus rhesus* contre l'infection amarile. Néanmoins il présentait les symptômes caractéristiques de la dengue, démontrant que la fièvre jaune n'immunise pas contre cette maladie [92].

Dinger et ses collaborateurs, Schüffner et Snijders, ont cependant remarqué, au cours de leurs expériences, qu'au sortir d'une attaque de dengue, *M. rhesus* présente une immunité relativement forte contre la fièvre jaune, et ils émettent l'hypothèse que si l'infection amarile ne sévit pas dans les Indes Néerlandaises, cette absence est peut-être due à ce que la dengue y est très répandue [92].

CHAPITRE VII

SERO-DIAGNOSTIC, SEROTHERAPIE ET VACCINATION DANS LA FIEVRE JAUNE

I. — Séro-diagnostic.

Existe-t-il une réaction biochimique spécifique permettant un diagnostic précoce ? On a tenté d'appliquer la réaction de la déviation du complément à la fièvre jaune. De nombreux antigènes ont été essayés. Frobisher a d'abord employé du foie ou de la rate de singe ayant succombé à l'infection; ces organes sont réduits en poudre et émulsionnés dans de l'eau physiologique; on laisse le tout à la glacière pendant une nuit et on centrifuge. Le liquide surnageant est filtré et constitue l'antigène [35 bis]. Cependant, comme le sérum des syphilitiques agit sur cet antigène, l'auteur conseille de dégraisser le foie par l'éther pendant huit heures. Moses se sert de « cocto-antigènes » que Tonkata a introduit, en 1917, dans la technique sérologique : il prend du foie de sujet mort dans les trois premiers jours de la maladie; il y ajoute 10 volumes d'eau; il met le tout au bain-marie à 100 degrés pendant trente minutes; il centrifuge et décante. Monteiro et Travassos ont préconisé d'abord la technique suivante : par gramme de foie jauneux, ils ajoutent 1 cc. de solution de NaCl à 10 p. 1.000; ils mettent à la glacière pendant vingt-quatre heures; puis ils ajoutent de l'eau distillée pour ramener la concentration à 8,5. Ils obtiennent ainsi 84 p. 100 de résultats positifs chez les jauneux. Cependant, ils ont conseillé derniè-

rement une autre méthode de préparation de l'antigène : prendre le foie de macaques tués au moment où apparaît la fièvre, et dont une ponction du cœur a enlevé le maximum de sang pour que l'organe soit exsangue; ajouter du formol et mettre à la glacière. Ils ont opéré de cette façon à Bahia et semblent avoir obtenu des résultats intéressants : réaction positive chez 49 p. 100 des personnes habitant Bahia, négative chez tous les étrangers arrivés dans le pays.

Cependant, si la méthode de déviation du complément permet de savoir si un individu a fait à un moment donné de la fièvre jaune, elle n'a jamais permis, dit Beaurepaire Aragao de faire un diagnostic, aussi cet auteur conseille-t-il de préférence le dosage de l'alexine dans le sang, ainsi que l'a recommandé Costa-Cruz. Cet auteur a en effet remarqué que, chez les sujets atteints de typhus amaril, l'alexine du sérum se trouve considérablement diminuée. Cette diminution a lieu dans les premiers jours et s'accroît à mesure que l'infection progresse; elle est d'autant plus forte que la maladie est plus grave. Cette réaction fournit 93 p. 100 de résultats concordant avec le diagnostic clinique [49 bis].

II. — Sérothérapie et vaccination.

Deux modes de sérothérapie ont été expérimentés : soit le sérum de sujets guéris de la fièvre jaune, soit le sérum d'animaux réfractaires à qui on a injecté le virus. Dans ce but, Pettit utilise des singes (Cercopithèques et Cynocéphales) et le cheval. Il faut trois mois d'inoculations hebdomadaires chez ce dernier pour que le sérum acquiert des propriétés neutralisantes et immunisantes. *In vitro*, ces sérums agissent : ils protègent le macaque contre des doses mortelles de virus, et même ils empêchent la maladie de se déclarer si on les injecte un à trois jours après l'inoculation de virus (Pettit). Cependant, beaucoup d'auteurs, entre autres Hindle et Aragao, ne croient pas beaucoup au sérum dans la thérapeutique préventive et curative de la fièvre jaune et pensent que l'avenir appartient à la vaccinothérapie.

Différents vaccins ont été utilisés. C'est Hindle qui, le premier, a réalisé à Londres la vaccination du singe et a appliqué ce procédé de protection à l'homme. Il utilise deux vaccins : un vaccin formolé et un vaccin phéniqué. Le vaccin d'Aragao est du même genre : émulsion d'organes de singes jaunes additionnée de formol et d'acide phénique. Ce vaccin a été inoculé à 25.000 immigrants nouvellement arrivés au Brésil. Vingt-cinq d'entre eux ont contracté dans la suite la maladie; mais cela est dû, pense Aragao, à ce que les doses injectées étaient insuffisantes [7]. Récemment, il a préconisé la vaccination par sérum plus virus. Pettit et Stephanopoulo se servent de virus atténué en le conservant plus ou moins longtemps à la température ambiante; et d'un anavirus préparé suivant la méthode de Ramon pour l'anatoxine [62].

Actuellement, on parle surtout du vaccin obtenu en atténuant le virus par passage dans le cerveau de la souris, qui semble donner des résultats très intéressants. Nous avons déjà traité la question à propos de l'adaptation du virus à la souris blanche, nous n'y reviendrons pas ici.

CHAPITRE VIII

LA FIEVRE JAUNE DANS LE MONDE DE 1927 à 1932 LES DANGERS NOUVEAUX CREES PAR L'AVIATION POUR L'EXTENSION DE LA MALADIE

LA FIÈVRE JAUNE EN AFRIQUE DEPUIS 1927 [109].

Depuis l'année 1927 où la fièvre jaune a atteint en Afrique son maximum (350 cas déclarés, dont 117 au Sénégal et 107 dans la Côte de l'Or), voici quels sont les cas nouveaux que l'on a constatés :

- 1928 : Dahomey, 5 cas.
Congo belge, 49 cas.
Côte d'Ivoire, 3 cas.
- 1929 : Libéria, 22 cas.
- 1930 : Côte de l'Or, 2 cas.
Nigeria, 1 cas.
- 1931 : Sénégal, 3 cas.
Côte d'Ivoire, 12 cas.
Soudan français, 8 cas.
Ter. du Nigér, 1 cas.
Côte de l'Or, 20 cas.
Togo sous mandat français, 3 cas.
Nigéria, 16 cas.

Ces chiffres montrent que, depuis la grande vague épidémique qui a balayé l'Afrique Equatoriale en 1927, on pouvait

considérer l'Afrique comme momentanément débarrassée du typhus amaril, à part quelques cas sporadiques, lorsqu'en 1931 le fléau s'est de nouveau réveillé. Il est à noter cette année la réapparition presque simultanée de cas de fièvre jaune sans aucun lien entre eux dans un grand nombre de localités disséminées à travers l'Afrique Occidentale. Il n'y a pas eu, à proprement parler, de foyer épidémique de typhus amaril, mais la manifestation sur l'élément européen de l'endémicité sur l'indigène.

1932 (jusqu'au mois d'août) :

Dahomey, 1 cas.

Haute-Volta, 1 cas.

Côte de l'Or, 3 cas.

Nigeria, 1 cas.

LA FIÈVRE JAUNE EN AMÉRIQUE DEPUIS 1927 [109].

1927 : Etat de Rio Grande del Norte, 3 cas.

1928 : Etat de Rio-de-Janeiro, 125 cas.

1929 : Etat de Rio-de-Janeiro, 674 cas.

Etat de Bahia, 3 cas.

Etat de Minas Geraes, 3 cas.

Etat de Para, 6 cas.

Etat de Pernambouc, 4 cas.

Etat de Amazone, 1 cas.

Etat de Colombie, 51 cas.

(Remarquer la différence avec l'Afrique, où on ne rencontre, en 1929, aucun cas en dehors du Libéria.)

1930 : Rio-de-Janeiro, 15 cas.

Para, 3 cas.

Céaréa, 5 cas.

1931 : Alagoa, 6 cas.

Céaréa, 11 cas.

Minas Geraés, 3 cas.

Pernambouc, 4 cas.

Rio-de-Janeiro, 6 cas.

1932 (jusqu'au mois d'août) :

Céaréa, 5 cas.

Espirito Santo, 2 cas.

Parahyba, 2 cas.

Pernambouc, 6 cas.

En lisant cette énumération des cas de fièvre jaune apparus au cours de ces dernières années, il faut bien avoir à l'esprit qu'il ne s'agit là que des rapports officiels transmis par les pays intéressés sur les cas qui leur ont été déclarés. Combien de cas ne sont pas déclarés et combien passent inaperçus à cause d'une symptomatologie fruste, en particulier chez les jeunes enfants et les indigènes, ainsi que nous l'avons dit au cours de cet exposé; nous nous contenterons de rappeler ce que l'on a constaté au Sénégal en 1931 : 3 cas de fièvre jaune seulement y ont été observés, mais une enquête épidémiologique a montré que l'examen de 17 échantillons de sérum d'enfants indigènes envoyés au laboratoire ont donné 11 résultats positifs et 2 douteux [59]. Cette recherche n'a été faite qu'au Sénégal, mais il est certain que, faite ailleurs, elle donnerait des résultats tout à fait semblables.

RÔLE DE L'AVION DANS LA PROPAGATION DE LA FIÈVRE JAUNE.

Pour terminer ce travail, nous dirons un mot d'une question tout à fait à l'ordre du jour et d'une importance capitale puisque la vie de milliers d'êtres humains en dépend. Il suffit de jeter un coup d'œil sur la carte ci-jointe pour se rendre compte combien est grand le domaine du *stegomyia* par rapport à celui où règne la fièvre jaune; et quand on pense qu'il suffirait d'un seul cas de typhus amaril se déclarant dans ces régions pour y déclencher un fléau que l'on aurait ensuite tant de mal à juguler, on ne peut s'empêcher d'être saisi de crainte en voyant les conditions nouvelles de communication qu'a créé de nos jours le développement de l'aviation. Tout d'abord, l'avion peut transporter dans ces régions des

stégomyies infectées. Il est démontré, en effet [22], que certains types d'aéroplanes peuvent transporter très loin des moustiques, et si les conditions de l'aéroport sont telles qu'il soit possible à un nombre élevé de moustiques d'entrer dans l'avion, il est probable que 1/5 d'entre eux pourra être transporté à longue distance, même avec escales répétées, ouverture des issues, déchargement et rechargement. Mais comme, en général, la nombre de moustiques qui pénètre dans un avion est assez restreint, bien plus à craindre est le transport de sujets infectés par voie des airs, ainsi que l'a énoncé Beeuwkes en 1928 [10]. Un aéroplane peut, en effet, couvrir de grandes distances pendant la période d'incubation de la fièvre jaune, et il est à craindre que la maladie n'arrive bientôt, par ce moyen, de la Côte d'Afrique Occidentale ou de l'Amérique jusqu'aux Indes et en Orient. Les administrations sanitaires de ces pays se sont pleinement rendu compte de ce danger, aussi insistent-elles sur la nécessité de mesures extrêmement sévères, en particulier l'interdiction du trafic aérien avec les zones contaminées ou suspectes jusqu'à ce que toutes les mesures recommandées par l'Office international d'hygiène publique aient été effectivement appliquées : l'une de ces mesures est l'adoption d'une convention sanitaire internationale, comparable à celle qui a été créée en 1926 pour le trafic maritime, qui prévoit des mesures d'inspection sanitaire, de protection des aérodromes et des passagers contre les moustiques, de désinsectisation des aéroplanes, etc. Espérons que ces réclamations seront écoutées et que de nouvelles et belles régions ne deviendront pas la proie du typhus amaril.



Domaine du Stegomyia comparé à celui de la fièvre jaune.

CONCLUSIONS

Voici la situation actuelle des connaissances sur la fièvre jaune et son virus :

I. — La prophylaxie doit s'adresser non seulement à *Aedes ægypti*, mais aussi à plusieurs autres espèces de moustiques qui, contrairement aux premiers, gisent au milieu des bois, sur le bord des rivières, etc.

Les stégomies des régions où la fièvre jaune n'est pas endémique sont susceptibles de transmettre le virus.

Les moustiques se contaminant les uns les autres servent peut-être de réservoir de virus.

II. — La transmission directe du virus est reconnue possible chez l'homme. L'albuminurie précoce et massive, la discordance entre le pouls et la température, le dosage de l'alexine rendent de grands services pour le diagnostic; de même, *post mortem*, les lésions de Councilman et les granulations de Torrès sont seules spécifiques.

III. — De nombreux singes sont reconnus sensibles au virus jaunes. La différence n'est pas si tranchée que l'on a d'abord pensé entre singes d'Asie d'une part et singes d'Afrique et d'Amérique d'autre part.

IV. — Par passages par le cerveau de la souris blanche, le virus, devenu neurotrope, est inoffensif pour le singe, par les voies ordinaires d'inoculation;

Le virus ainsi atténué est employé comme vaccin chez l'homme avec des résultats expérimentaux satisfaisants.

V. — Sur le cobaye, le virus devient inoffensif pour le singe après le deuxième passage, en demeurant virulent pour le cobaye. Il n'a encore été fait aucune application de cette propriété.

VI. — La théorie spirochétienne de la fièvre jaune est définitivement abandonnée; celle de l'ultra-virus revient à l'ordre du jour : elle ne paraît pas sérieusement menacée par *Bacillus hépatodistrophicans* de Kuczinski, ni par *Treponema xanthogenes* de Sellards.

VU, BON A IMPRIMER :

Vu : Le Doyen,

Le Président,

C. SIGALAS.

H. BONNIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 6 décembre 1932.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAUER. — The transmission of yellow fever by mosquitoes other than *Aedes ægypti*. *Amer J. Trop. Med.*, 1928, VIII, 261-282.
2. — Some characteristics of yellow fever virus. *Amer. J. Trop. Med.*, 1931, XI, 337.
3. BAUER et HUDSON. — Passage of the virus of yellow fever through the skin. *Amer. J. Trop. Med.*, 1928, VIII, 371-378.
- 3 bis. — The duration of immunity. *J. prevent. med.*, 1930, IV, 117.
4. BAUER et MAHAFFY. — The susceptibility of African Monkeys to yellow fever. *Amer. J. of Hyg.*, 1930, XII, 153-177.
5. BEAUREPAIRE ARAGAO. — Recherches sur la fièvre jaune. *C. R. Soc. biol.*, 1928, XCIX, 1341-1343.
6. — Recherches sur la fièvre jaune. *Off. Intern. Hyg. publ.*, 1928, XX, 1584-1589.
7. — Acquisitions modernes sur la fièvre jaune expérimentale. *Archives d'hygiène*, 1929, III, 22.
8. — Possibilité de l'infection d'*Aedes ægypti* mâles par le virus de la fièvre jaune. *C. R. Soc. biol.*, 1929, CII, 54 et 476.
9. BEAUREPAIRE, ARAGAO et COSTA LIMA. — Sur la transmission du virus de la fièvre jaune par les déjections de moustiques infectés. *C. R. Soc. biol.*, 1929, CII, 53.
10. BEEUWKES. — Etudes récentes de laboratoire sur la fièvre jaune. *Confér. afric. de la fièvre jaune à Dakar*, Paris, 1928, 19-221.

11. BERRY et KITCHEN. — Yellow fever accidentally contracted in the laboratory. A study of seven cases. *Amer. J. Trop. Med.*, 1931, XI, 363-434.
12. BLANC et CARMINOPETROS. — Quelques données expérimentales sur les virus de la dengue. *C. R. Acad. Sc.*, 1929, 594.
13. CAMPENHOUT. — La fièvre jaune au Congo belge. *Off. Intern. Hyg. publ.*, 1927, XIX, 1805-1813, et XX, 836-898.
14. CARNICHAEL, LOW et FAIRLEY. — Infections de laboratoire et hospitalières de fièvre jaune en Angleterre. *British Medical J.*, 1931, 3655.
15. CAZANOVE. — La fièvre jaune des enfants. *Bull. Soc. path. exot.*, 1929, XXII, 184.
16. — Notes épidémiologiques sur l'épidémie de fièvre jaune au Sénégal en 1927. *Bull. Soc. path. exot.*, 1929, XX, 1577-1583.
17. — Dengue et fièvre jaune. *Bull. Soc. path. exot.*, 1930, XXIII, 155-161.
18. — CHAGAS. — La fièvre jaune. Recherches expérimentales effectuées à l'Institut Oswaldo Cruz. *Bull. Soc. path. exot.*, 1929, XXII, 398.
19. COSTA CRUZ. — Sur l'étiologie de la fièvre jaune. *C. R. Soc. biol.*, 1929, CII, 610-613.
- 19 bis. — Diagnostic de la fièvre jaune par dosage de l'alexine. *C. R. Soc. biol.*, 1929, CI, 954.
20. COWDRY et KITCHEN. — Intranuclear inclusions in yellow fever. *Amer. J. of Hyg.*, 1930, XI, 227-300.
21. COWY. — A propos de la fièvre jaune. *Bull. Soc. path. exot.*, 1927, XX, 293.
22. CUMMING. — Sur le transport des moustiques par avion. *Off. intern. Hyg. publ.*, 1932, 948-952.
23. CUNHA et MUNIZ. — Transmission de la fièvre jaune au *Macacus rhesus*. *C. R. Soc. biol.*, 1928, XCIX, 1665-1669.
24. — La fièvre jaune et le *Leptospira icteroïdes*. *C. R. Soc. biol.*, 1928, XCIX, 1656-1657.
25. — Notes sur la fièvre jaune expérimentale. *C. R. Soc. biol.*, 1929, C, 963-965.

26. DAVIS (Nelson C.). — Immunity of recovered monkeys to African virus. *J. exper. med.*, 1929, XLIX, 985-991.
 27. — The transmission of yellow fever. Experiments with monkeys of the New World. *Amer. J. Trop. Med.*, 1931, XI, 113-125.
 28. — Susceptibility of monkeys to yellow fever virus. *Amer. J. of Hyg.*, 1930, XI, 321.
 29. — The transmission of yellow fever. Experiments with the « Wooley Monkey », the « Squirrel Monkey » and the « Spider Monkey ». *J. exper. med.*, 1930, LI, 703-720.
 30. — The susceptibility of Marmoset to yellow fever virus. *J. exper. med.*, 1930, LII, 405-415.
 31. — Effet de la chaleur et du froid sur l'infectivité des *Aedes ægypti*. *Bresil medical*, 1931, XXXV, 77-78.
 32. DAVIS et BURK. — Notes on laboratory infections with yellow fever. *Amer. J. Trop. Med.*, 1930, X.
 33. DAVIS et SHANNON. — Studies on yellow fever in South America. Attempts to transmit the virus with certain Aedine and Sabethine mosquit. *Amer. J. Trop. Med.*, 1931, II, 21-29.
 34. — The location of yellow fever virus in infected mosquitoes and the possibility of hereditary transmission. *Amer. J. Hyg.*, 1930, 333-344.
- (Pour Dinger, voir à la fin de la bibliographie.)
35. FORBISHER. — Observations on the filtrability of yellow fever virus. *Amer. J. Trop. Med.*, 1931, XI, 127-137.
 - 35 bis. — The complement fixation test in yellow fever. *Proc. Soc. exper. biol. and med.*, 1929, XXVI, 341.
 36. FORBISHER, DAVIS et SHANNON. — On the failure of yellow fever virus to persist in a colony of *Aedes ægypti*. *Amer. J. of Hyg.*, 1931, XIV, 142.
 37. GAY et SELLARDS. — Concentration du virus de la fièvre jaune dans le sang chez l'homme. *Amer. Trop. Med. and Parasit.*, XXII, 328.
 38. GOODSPATURE. — Yellow fever encephalitis of the monkey. *Amer. J. of Path.*, 1932, VIII, 137-150.

39. HINDLE. — An experimental study of yellow fever. *Tr. Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, 1929, XXII, 405-434.
40. — Yellow fever. *Tr. Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, 1929, XXII, 324-322.
- 40 bis. — The transmission of yellow fever. *Lancet*, 1930, CCXIX, 335.
41. HUDSON et PHILIP. — Infectivity of blood during the course of experimental yellow fever. *J. exper. med.*, 1929, L, 583-599.
42. HUDSON, PHILIP, DAVIS. — Protection test with serums of persons recovered from yellow fever in the Western Hemisphere and West Africa. *Amer. J. of Trop. Med.*, 1929, IX, 223.
43. JOYEUX. — Travaux récents sur la fièvre jaune. *Bulletin médical*, 1928, XLII, 919-923.
44. KLOTZ et SIMPSON. — The spleen in West African yellow fever. *Amer. J. of Path.*, 1927, III, 483-488.
- 44 bis. KLOTZ et BELT. — Identity of yellow fever lesions in Africa and America. *Amer. J. of Trop. Med.*, 1930, X, 299.
45. KUCZINSKI. — Der erreger der Guelbfiebers. — Wesen und Wirkung (L'agent de la fièvre jaune, sa nature et son action). *Trop. Dis. Bult.*, 1930, XXVII, 86-88.
46. — Stomach changes produced in guineapig, infected with yellow fever, by secondary infection with *Bact. enteridis*. *Wirch. Arch. of path. anat.*, 1931, 281, 427-429.
47. KUCZINSKI et HOHENADEL. — Investigation into the the etiology of yellow fever with special reference to the problem of Insect. borne diseases. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, XXIII, 439-486.
48. KUCKZINSKI, HOHENADEL, Mac CLURE. — Expériences avec des cultures âgées de *B. hépatodistrophicans*. *Off. Intern. Hyg. publ.*, 1907, 777.
49. LAIGRET et LE FROU. — Spirochétose ictérique et diagnostic de la fièvre jaune chez les indigènes africains. *Confér. africaine de la fièvre jaune à Dakar*, Paris, 1928, 189-193.

50. LASNET. — Fièvre jaune au Sénégal en 1927. *Confér. afric. de la fièvre jaune à Dakar*, 189-193.
51. LE DANTEC. — La fièvre jaune. *Précis de path. exot.*, 5^e éd., 1929, I, 691-771.
52. LÉGER. — Etat actuel de nos connaissances sur l'épidémiologie de la fièvre jaune. *J. méd. de Bordeaux*, 1928, n° 24, 970-982.
53. MARCHOUX. — L'homme est moins sensible que le *Macacus rhesus* au virus de la fièvre jaune. *C. R. Acad. Sc.*, 1928, 260-261.
54. MATHIS, Martin CHARPENEL, KOLOCHINE. — Adaptation du virus amaril à la souris blanche. *Bull. Soc. path. exot.*, 1932, XXV, 413.
55. MONTEIRO. — Sobre a transmissao do virus da febre amarela pelos fezes de persevejos infectados. *Brasil Medico*, 1929, 1035, in *Off. Intern. Hyg. publ.*, 1930, 1766.
56. — Survivance du virus de la fièvre jaune dans l'organisme de certains animaux domestiques. *Brasil Medico*, 1930, XLIV, n° 31.
57. — Recherches de microorganismes dans le sang de *Macacus rhesus* infectés avec le virus amaril. *C. R. Soc. biol.*, 1930, CIV, 701.
58. NOGUCHI. — Etiology of yellow fever. *J. exper. med.*, 1919, XXIX, 547-596.
59. *Office international d'hygiène publique*. — Cas déclarés de fièvre jaune chez les Européens en 1930-1932, n° 6, p. 943.
60. PENNA et FIGUEIREDO. — Diagnostic histopathologique de la fièvre jaune par les lésions de Councilman. *C. R. Soc. biol.*, 1930, CIII, 1346.
61. PETTIT. — A propos de la fièvre jaune. *Rev. méd.-chir. des mal. du foie*, 1929, II, 134-139.
62. — Le virus amaril. *Biologie médicale*, 1929, XIX, n°s 9 et 10.
63. PETTIT et STEPHANOPOULO. — Le virus de la fièvre jaune. *Bull. Acad. méd.*, 1928, C, 921-930.

64. — Réceptivité des divers singes pour le virus amaril. *C. R. Soc. biol.*, 1929, CII, 561.
65. — Infections expérimentales inapparentes provoquées par le virus amaril chez les singes réceptifs. *C. R. Soc. biol.*, 1929, CII, 710.
66. PETTIT et AGUESSY. — Le chimpanzé est-il réceptif au virus amaril? *Bull. Soc. path. exot.*, 1932, XXV, 190.
67. PETTIT, STEPHANOPOULO, AGUESSY. — Le virus de la fièvre jaune. *C. R. Soc. biol.*, 1928, XCIX, 258-260.
68. PETTIT, STEPHANOPOULO, KOLOCHINE. — Sur la réceptivité des singes au virus de la fièvre jaune. *C. R. Soc. biol.*, 1928, XCIX, 260-261.
69. — Conservation du virus amaril. *Bull. Acad. méd.*, 1929, CII, 98-104.
- 69 bis. PETTIT, STEPHANOPOULO, ROUBAND. — Fièvre jaune par piqûre de singes de Tunisie, de Java et de Cuba. *C. R. Soc. biol.*, 1930, CIV, 60.
70. POSTMUS. — Cité par Schuffner in *Trop. Dis. Bull.*, 1932, vol. 29, n° 8.
71. PHILIPP. — Preliminary reports of further test with yellow fever transmission by mosquitoes other than *Aedes ægypti*. *Amer. G. of Trop. Med.*, 1929, IX, 266.
72. — Possibility of hereditary transmission of yellow fever by *Aedes ægypti*. *Gl. exper. med.*, 1929, L, 703-708.
73. RAVINA. — L'état actuel du problème étiologique de la fièvre jaune. *Presse médicale*, 1928, n° 63.
74. RUSSEL. — The study of yellow fever by a protection test in mice. *Amer J. Med.*, 1932, LXXXIII, 87-90.
75. SABRAZÈS. — La mission Rockefeller et la fièvre jaune expérimentale. *Gaz. hebd. Sc. méd.*, 1928, XL, n° 25.
76. SAWYER. — Persistence of yellow fever immunity. *J. of prevent. med.*, 1931, V, 413.
77. SAWYER, LLOYD et KITCHEN. — The preservation of yellow fever virus. *J. exper. med.*, 1929, L, 1-13.
78. SAWYER and LLOYD. — The use of mice in test of immunity against yellow fever. *J. exper. med.*, 1931, LIV, 533.

79. SAWYER, KITCHEN, FROBISHER, LLOYD. — The relationship of yellow fever of the Western Hemisphere to that of Africa and to leptospiral jaundice. *J. exper. méd.*, 1930, LI, n° 3.
- 79 bis. SAWYER et FROBISHER. — The filtrability of yellow fever virus is existing in the mosquito. *J. exper. med.*, 1929, VI, 713-718.
80. SAWYER, KITCHEN et LLOYD. — Vaccination of humans against yellow fever with immune serum and virus fixed for mice. *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.*, 1931, XXIX, 62-64.
81. SELLARDS. — Nouvelles obligations pour le contrôle de la fièvre jaune. *Confér. afric. de la fièvre jaune à Dakar*, Paris, 1928, 267-269.
82. — The cultivation of treponemata from the blood of normal monkey and from the blood of monkey infected with yellow fever. *Proc. Nat. Acad. of Sc.*, 1930, XVI, 222-228.
83. — The behavior of the virus of yellow fever in monkey and mice. *Proc. Nat. Acad. of Sc.*, 1931, XVII, 339-343.
84. SELLARDS et MATHIS. — Expériences de transmissions du virus amaril au *Macacus rhesus*. *Confér. afric. de la fièvre jaune à Dakar*, 230-240.
85. SELWYN-CLARKE. — La fièvre jaune à Acra en 1927. *Confér. afric. de la fièvre jaune*, 125-164.
86. — Problèmes relatifs à la fièvre jaune de 1927. *Confér. afric. de la fièvre jaune à Dakar*, 165-172.
87. SELLARDS et LAIGRET. — Vaccination de l'homme contre la fièvre jaune. *C. R. Acad. Sc.*, 1932, vol. 194, 1609-1611.
88. STOKES, BAUER, HUDSON. — Experimental transmission of yellow fever to laboratory animals. *Amer. J. Trop. Med.*, 1928, VIII, 103-164, et *Confér. de la fièvre jaune à Dakar*, 225-231.
89. — Le virus des moustiques ne passe pas à travers les filtres. In *Trop. Dis. Bull.*, 1928, XXV, 531.

90. STEPHANOPOULO. — Sur les rapports étiologiques de la dengue et de la fièvre jaune. *Bull. Soc. path. exot.*, 1929, XXII, 538.
91. — Sur le virus amaril d'origine murine inoculé au *Macacus rhesus*. *Bull. Soc. path. exot.*, 1932, XXV, 866-869.
92. SCHUFFNER, DINGER, SNYDERS. — Une méthode possible d'obtenir l'immunité contre la fièvre jaune. *Trop. Dis. Bull.*, 1931, vol. 28, n° 9.
93. THEILER. — Studies on the action of yellow fever virus in mice. *Ann. of Trop. Med. and Parasit.*, 1930, XXIV, 249-272.
94. THEILER et SELLARDS. — The immunological relationship of yellow fever as it occurs in West Africa and in South America. *Ann. of Tropical Med. and Parasit.*, 1928, XXII, 449-460.
93. TORRES. — Inclusions nucléaires acidophiles (dégénérescence oxychromatique) dans le foie de *Macacus rhesus* inoculé avec le virus brésilien de la fièvre jaune. *C. R. Soc. biol.*, 1928, XCIX, 1344-1345.
96. — Inclusions intranucléaires et nécrobiose chez le *Macacus rhesus* inoculé avec le virus de la fièvre jaune. *C. R. Soc. biol.*, 1928, XCIX, 1655-1656.
97. — Sur la dégénérescence oxychromatique du foie chez les singes inoculés avec le virus de la fièvre jaune. *C. R. Soc. biol.*, 1928, XCIX, 1669-1671.
98. — Etudes par le procédé de Goodspature et la réaction de Feulgen des inclusions nucléaires de la fièvre jaune. *C. R. Soc. biol.*, 1929, C., 966.
99. — Sur les inclusions nucléaires de la fièvre jaune expérimentale. *C. R. Soc. biol.*, 1929, CI, 951-958.
100. — Altérations nucléaires des cellules du foie chez les singes inoculés avec le virus brésilien et africain de la fièvre jaune. *C. R. Soc. biol.*, 1929, CI, 959-967.
101. — Altération du nucléole des cellules du foie dans la fièvre jaune. *C. R. Soc. biol.*, 1929, CII, 414.

102. VOGEL. — *L'aedes aegypti* dans les Indes Néerlandaises. *Bull. Off. Intern. Hyg. publ.*, 1928, XX, 897-898.
103. — Sur l'emploi de la souris blanche pour les recherches sur la fièvre jaune. *Bull. Off. Intern. Hyg. publ.*, 1931, XXII, 1210.
104. — Expériences de transmission de la fièvre jaune à l'Institut colonial d'Amsterdam. *Bull. Off. Intern. Hyg. publ.*, 1930, XXII, 282.
105. — Influence de la température sur le pouvoir infectant d'*Aedes aegypti* contenant le virus amaril. *Bull. Off. Intern. Hyg. publ.*, 1931, XXIII, 1216.
106. DINGER. — La fièvre jaune chez la souris blanche. In *Trop. Dis. Bult.*, 1931, XXVIII, n° 4.
107. DINGER, SCHUFFNER et SNYDERS. — Recherche sur la fièvre jaune dans les Indes Néerlandaises. In *Trop. Dis. Bult.*, 1931, XXVIII, n° 4.
108. — Etude sur l'étiologie de la fièvre jaune. In *Trop. Dis. Bult.*, 1931, XXVIII, n° 4.
109. *Société des Nations*. — Rapports épidémiologiques.

